

Aus der Medizinischen Klinik und Poliklinik II

LMU Klinikum München, Großhadern

Direktorin: Prof. Dr. med. Julia Mayerle

**Das akute Lungenversagen –
Neue Aspekte zu Diagnostik, Therapie und Prognose**

Habilitationsschrift

zur Erlangung der Venia Legendi

für das Fach Innere Medizin

vorgelegt von

Dr. med. Stephanie-Susanne Stecher

2022

Inhaltsverzeichnis

- A. Zusammenfassung
- B. Literatur
- C. Erklärungen
- D. Eigene wissenschaftliche Arbeiten der kumulativen Habilitationsleistung

Das akute Lungenversagen –

Neue Aspekte zu Diagnostik, Therapie und Prognose

Zusammenfassung und Einordnung der Bedeutung der Arbeit für das Fachgebiet

Das akute Lungenversagen – Hintergrund und klinische Herausforderung

Die akute respiratorische Insuffizienz ist nicht einfach und allgemeingültig zu definieren. Sie umfasst Zustände mit Hypoxämie, Hyperkapnie und Mischbilder aus beidem. Einzig für das „acute respiratory distress syndrome“ (ARDS) gibt es eine im Rahmen mehrerer Konsensuskonferenzen überarbeitete und international etablierte Definition. Definiert wird das ARDS seit 2012 nach der Berlin-Definition [1].

Nicht erst seit der Corona-Pandemie ist die akute respiratorische Insuffizienz eine häufige Erkrankung auf Intensivstationen. Je nach Studie variieren die Fallzahlen zwischen 15 und 60 Fälle pro 100.000 Einwohner und Jahr. Häufigste Ursachen für ein hypoxämisches Lungenversagen sind Pneumonien (59,4%), extrapulmonale Sepsis (16%), Aspiration (14,2%) und nicht-kardiogener Schock (7,5%). Bei fast einem Viertel (23%) der beatmeten Intensivpatienten kann ein ARDS diagnostiziert werden. Die Sterblichkeit ist immer noch hoch, für das schwere ARDS wird die Krankenhausletalität mit bis zu 46% angegeben [2]. In der bildgebenden Diagnostik des akuten Lungenversagens ist das HR-CT der Lunge Goldstandard. Der Transport von der Intensivstation zur radiologischen Abteilung ist für viele Patienten allerdings mit relevanten Risiken verbunden. Bettseitige Methoden wie Ultraschall etablieren sich in den letzten Jahren immer mehr in der Diagnostik, aber auch Therapiesteuerung des Lungenversagens, der Stellenwert dieser Untersuchungsmethode ist aktuell noch unklar.

Für die meisten ARDS-Patienten ist die invasive Beatmung eine lebensnotwendige Therapie, um einen suffizienten Gasaustausch sicherzustellen, jedoch führt die mechanische Beatmung ihrerseits häufig zu Schädigungen der Lungen. Mehrere Mechanismen sind für diese Schädigungen verantwortlich: hohe Zugvolumina (Volutrauma), hohe Beatmungsdrücke (Barotrauma), zyklischer Kollaps bzw. Wiedereröffnung atelektatischer Alveolarregionen (Atelektrauma) und Patienten-Ventilator-Dyssynchronität [3]. Durch diese Mechanismen kommt es in der Lunge zu einer inflammatorischen Reaktion [4], die sich nicht nur auf die Lunge beschränkt, sondern auch über eine Translokation von Pathogenen zu einer systemischen Inflammation bis zur Ausbildung eines Multiorganversagens führen kann [5].

Esteban et al. konnten zeigen, dass die Mortalität von ARDS-Patienten unter invasiver Beatmung dramatisch zunimmt (60-70% nach 4 Wochen Beatmungstherapie) [6]. Daher gilt die lungenprotektive Beatmung mit Einhaltung niedriger Tidalvolumina, Plateaudrücke und driving pressures seit weit mehr als 10 Jahren als Goldstandard in der Beatmung von ARDS-Patienten [7]. Sollte unter diesen Maßnahmen eine schwere Hypoxämie oder Hyperkapnie fortbestehen, stehen neben der Bauchlagerung auch hoch invasive extrakorporale Lungenersatzverfahren (veno-venöse extrakorporale Membranoxygenierung; VV-ECMO) als Rettungstherapie zur Verfügung [8]. Bereits in den Influenza-Pan- und Epidemien der letzten Jahre wurde offensichtlich, dass bei einem Aufkommen vieler ARDS-Patienten und einem dadurch entstehen Mangel an ECMO-Konsolen, Alternativtherapien benötigt werden. Außerdem ist weiterhin nicht umfassend untersucht, welche Patientengruppen von dem Einsatz extrakorporaler Lungenersatzverfahren profitieren.

Die Coronapandemie stellte die Medizin, insbesondere die Intensivmedizin vor neue Herausforderungen. Bei dem neu aufgetretenen Krankheitsbild COVID-19 war unklar, ob etablierte Diagnose- und Therapiekonzepte des Lungenversagens anwendbar waren.

Das akute Lungenversagen – Standardtherapie und alternative Therapieoptionen

Grundlegendes Ziel bei der invasiven Beatmung im akuten Lungenversagen ist die Einhaltung der Lungenprotektion. Regeln hierfür sind die Einhaltung von Druck- (Plateaudruck maximal 30 cmH₂O, driving pressure < 15 cmH₂O, ausreichend hoher PEEP) und Volumengrenzen (maximales Tidalvolumen 6 ml/kg idealisiertes Körpergewicht) [1, 7]. Als Nebeneffekt kommt es häufig zur Hyperkapnie mit konsekutiver respiratorischer Azidose. Führt die Bauchlagerungstherapie nicht zu einer Verbesserung des Gasaustausches des Patienten, stehen aktuell neben dem extrakorporalen Lungenersatz nur noch spezielle Beatmungsformen wie z.B. die Hochfrequenz-Oszillations-Ventilation (HFOV) zur Verfügung [9-11]. Die HFOV ist eine spezielle Form der Beatmung, bei der ein hoher kontinuierlicher alveolärer Distensionsdruck mit Hilfe eines hochfrequenten Gasflusses im Beatmungssystem aufgebaut wird. Dabei werden nur minimale Gasvolumina bewegt, die deutlich unter dem anatomischen Totraumvolumen liegen. Der Gasaustausch erfolgt somit nicht über Ventilation, sondern durch Durchmischung der Gase im Atemweg [12-14]. Zwei gefürchtete Komplikationen der konventionellen Beatmung – Überinflation und wiederholte alveoläre Derekrutierung – sollten somit unter HFOV nicht auftreten [15]. Primärer Einsatzzweck der

HFOV ist das hypoxämische Atemversagen [16]. Hierbei wird in der Regel ein hoher Distensionsdruck (hoher mittlerer Atemwegsdruck (mPaw) ~ „hoher PEEP“) verwendet [17, 18]. Zwei Metaanalysen konnten unter diesen konventionellen HFOV-Einstellungen keine signifikante Veränderung der Ventilationseffizienz oder des $p\text{CO}_2$ unter HFOV aufzeigen [19, 20]. Allein eine Studie bei pädiatrischen Patienten zeigte einen signifikanten Abfall der $p\text{CO}_2$ -Konzentration unter HFOV [21]. Unter der Vorstellung, dass es beim inhomogenen ARDS durch einen hohen Distensionsdruck zur Überblähung der gesunden Lungenareale kommt, dabei aber die konsolidierten Lungenabschnitte nicht rekrutiert werden, führten wir die HFOV-Therapie mit einem niedrigeren Distensionsdruck durch. Hierfür übernahmen wir den mittleren Atemwegsdruck unter der konventionellen Beatmungstherapie. In einer Observationsstudie schlossen wir 26 ARDS-Patienten ein, die unter konservativer invasiver Beatmung und Einhaltung lungenprotektiver Tidalvolumina eine anhaltende respiratorische Azidose hatten. Alle Patienten wurden mit einer HFOV mit niedrigem mPaw behandelt. Bereits nach einer Stunde HFOV-Therapie kam es zu einem signifikanten Abfall des $p\text{CO}_2$ welcher sich nach 24 Stunden fortsetzte. Die Oxygenierung verschlechterte sich nicht, Komplikationen traten unter der HFOV ebenfalls nicht auf. Zusammengefasst wurde in dieser Arbeit gezeigt, die HFOV kann zu einer effektiveren CO_2 -Elimination führen als die konventionelle protektive Beatmung. Die HFOV stellt im hyperkapnischen Atemversagen unter lungenprotektiver Beatmung im ARDS eine Therapiealternative dar (**[22], siehe Publikation 1**), insbesondere bei Verwendung niedrigerer Distensionsdrücke. Nachdem zwei Multicenter-Studien keinen Überlebensvorteil für die HFOV-Therapie im ARDS unterschiedlicher Genese nachweisen konnten [18, 23], wurde in den nationalen und internationalen Leitlinien zur ARDS-Therapie bei Erwachsenen keine Empfehlung mehr für den Einsatz der HFOV gegeben.

Extrakorporale Lungenersatzverfahren wie die VV-ECMO stellen häufig die letzte Therapieoption bei ARDS-Patienten dar [24, 25]. Noch ist unklar, welche Patientengruppen vom Einsatz extrakorporaler Verfahren profitieren. In den letzten Jahren werden aufgrund der verbesserten Prognose zunehmend hämato-onkologische Patienten auf Intensivstationen betreut [26]. Ein häufiger Behandlungsgrund ist das akute Lungenversagen. Die Datenlage zur Behandlung von onkologischen Patienten im ARDS mit VV-ECMO ist limitiert [27, 28]. Insbesondere die durch die Grunderkrankung oder die dagegen gerichtete Therapie induzierte Leuko- und Thrombozytopenie stellen bisher eine Kontraindikation zur Extrakorporaltherapie dar. Auf unserer Intensivstation werden zu einem relevanten Teil Patienten mit hämato-

onkologischen Erkrankungen behandelt. Immer wieder stellt sich die Frage, ob diese Patienten bei therapierefraktären hypoxämischen Lungenversagen einer Extrakorporaltherapie zugeführt werden sollen. Um dieser Fragestellung nachzugehen, werteten wir retrospektiv die Daten unserer mit VV-ECMO behandelten hämato-onkologischen Patienten hinsichtlich Machbarkeit und Outcome aus. Die Letalität in dieser hämato-onkologischen Patientenkohorte lag mit 80% deutlich höher als in anderen Kohorten mit Lungenversagen, vor der Schwere der Grunderkrankung betrachtet jedoch nicht höher als erwartet und vergleichbar mit anderen Daten [28]. Alle Patienten nach SCT starben, welches den Daten von Wohlfahrt et al. entspricht [28]. Schwere Blutungskomplikationen traten in 16% der Fälle auf und sind damit häufiger als in generellen ECMO-Kohorten, in denen eine Blutungsrate von ca. 11% berichtet wird [29]. Zusammenfassend lässt sich festhalten, dass der Einsatz der VV-ECMO im Lungenversagen bei hämato-onkologischen Patienten das Überleben verbessern kann. Die SCT hat einen negativen Einfluss auf das Überleben unter ECMO-Therapie. Schwere Leuko- und Thrombozytopenie sind nicht generell als Kontraindikation zur ECMO-Therapie zu bewerten ([30], siehe Publikation 2). Nach der aktuellen Datenlage verbleibt die Indikationsstellung zur VV-ECMO-Therapie im ARDS bei hämato-onkologischen Patienten eine Einzelfallentscheidung.

Das akute Lungenversagen – Supportive Therapien und ihre Komplikationen

Die Etablierung einer frühzeitigen enteralen Ernährung des kritisch Kranken wird zur Zeit als essentieller Bestandteil der Intensivtherapie gesehen [31]. Schock, therapierefraktäre Hypoxämie und Azidose sowie unkontrollierte gastrointestinale Blutungen und hohe gastrale Residualvolumen gelten als Kontraindikationen für den Start einer frühen enteralen Ernährung [32]. Ein häufiges Problem von Patienten im akuten Lungenversagen ist wie auch bei anderen kritisch erkrankten Patienten die Gastroparese, die eine enterale Ernährung über Magensonde unmöglich macht [33]. Unter Bauchlagerungstherapie im akuten Lungenversagen ist zwar eine gastrale Ernährung über Magensonde volumen- und damit energiereduziert theoretisch möglich, in der Praxis zeigt sich jedoch durch den erhöhten abdominellen Druck die Magenpassage häufig gestört [34]. Neben der ausreichenden Energiezufuhr über die Sondenkostgabe, spricht man der enteralen Ernährung auch einen relevanten Effekt in der Vermeidung infektiöser Komplikationen zu [31]. Als Alternative zur gastralen steht die Ernährung über eine postpylorische Ernährungssonde zur Verfügung. Die

endoskopische Anlage ist bisher der Goldstandard, ist aber zum einen mit personellem Aufwand verbunden und birgt zum anderen Risiken für den Patienten wie z.B. Verletzungen durch das Endoskop [35]. Alternativ steht ein bettseitig durchführbares, elektromagnetisch gestütztes Verfahren zur Verfügung, welches, wenn durch einen erfahrenen Untersucher durchgeführt, als sicher zu bewerten ist [5, 36-38]. Neben Blutungen in Nasen-Rachen-Raum sowie im oberen gastrointestinalen Trakt wird als häufigste Komplikation der Anlage eine Dislokation der Jejunalsonde in die Atemwege bzw. Lunge berichtet [39]. Unklar ist, ob dieses Verfahren bei für die Extrakorporaltherapie vollantikoagulierten Patienten sicher und ohne vermehrtes Auftreten von Blutungskomplikationen durchgeführt werden kann. Publierte Daten zu diesem Thema fehlen bisher gänzlich.

Um diese Fragestellung zu beantworten, betrachteten wir retrospektiv die Durchführbarkeit, Sicherheit und Effektivität der letztgenannten Methode in einer thrombopenen Patientenkohorte unserer Intensivstation. Insgesamt wurden 56 thrombopene Patienten eingeschlossen, von denen 16 zusätzlich aufgrund einer bei Lungenversagen notwendigen VV-ECMO-Therapie vollantikoaguliert waren. Die Anlage der Ernährungssonde gelang in allen Fällen. Als häufigste Komplikation trat in 33 Fällen leichtes bis moderates Nasenbluten auf, bei den 16 vollantikoagulierten ECMO-Patienten in 6 Fällen leichtes und in 3 Fällen moderates Nasenbluten. In einem Fall kam es zu einer spontan sistierenden gastrointestinalen Blutung, weitere Komplikationen waren nicht zu beobachten. Wir konnten also schlussfolgern, dass die elektromagnetisch assistierte Anlage einer postpylorischen Ernährungssonde bei thrombopenen und zusätzlich vollantikoagulierten Patienten im Lungenversagen einfach und schnell durchführbar sowie sicher ist **([40], siehe Publikation 3)**.

Der standardisierte Lungenscanschall – Durchführung, Konsequenzen und Limitationen

Bereits in den letzten Jahren hat der Einsatz von Point-of-Care Ultraschalluntersuchungen immer mehr Einzug in die Intensivmedizin gefunden. Insbesondere der Lungenscanschall (LU) gewann dabei besondere Bedeutung. Neben der Erkennung und Verlaufsbeurteilung akuter respiratorischer Komplikationen wie Pneumothorax, Atelektasen und Pleuraergüssen, findet der LU immer mehr Anwendung in der Diagnostik und Therapiesteuerung des Lungenversagens [41-43]. Vorteile sind die bettseitige Durchführbarkeit, leichte Erlernbarkeit und die fehlende Strahlenbelastung. Unterschiedliche sonographische Befunde wie das Vorhandensein oder die Abwesenheit von A- und B-Linien, von Veränderungen der Pleura und

von Konsolidierungen lässt Rückschlüsse auf den Schweregrad der Lungenveränderungen zu. Nachteil ist, dass nur pleuraständige Veränderungen mittels Ultraschall detektiert werden können [44]. Mehrere Studien konnten bereits zeigen, dass die mit Ultraschall detektierten Lungenveränderungen mit denen in der Computertomographie darstellbaren Veränderungen korrelieren [45, 46].

Bereits zu Beginn der Corona-Pandemie entwickelten wir einen standardisierten Untersuchungsablauf für den LU auf unserer Intensivstation, der technisch einfach und in kurzer Zeit durchführbar sein sollte. Die Frage an wie vielen Zonen ein LU durchgeführt werden soll, ist bisher nicht einheitlich geklärt. So empfahl eine internationale Leitlinie entweder ein 8- oder ein 28-Zonen-Modell zu nutzen [43]. Es konnten jedoch auch 6-, 8-, 12- und 14-Zonen Modelle erfolgreich bei kritisch Kranken eingesetzt werden [47]. Als Grundlage für unseren Untersuchungsablauf diente das CLUE-Protokoll [48]. Statt der hier vorgegeben 12 Zonen (6 Zonen pro Seite) entschieden wir uns für ein 8-Zonen-Modell (4 Zonen pro Seite), um unnötige oder unmögliche Lagerungsmanöver bei den respiratorisch oder hämodynamisch kompromittierten Lungenversagenspatienten zu vermeiden. Für jede Zone wird je nach ermitteltem Ultraschallbefund (Ausprägung der B-Linien, Pleuraverdickungen, subpleurale Konsolidierungen) ein Punktwert zwischen 0 und 3 zugeordnet. Die Summe der Einzelwerte ergibt dann den Lungenultraschallscore (LUS). Der Ultraschall wurde vom Zeitpunkt der Aufnahme alle zwei Tage bis Tag 15 durchgeführt.

Lichter et al. konnten zeigen, dass der LUS von COVID-19-Patienten, der bei Aufnahme in der Notaufnahme oder Normalstation, den klinischen Verlauf und das Outcome vorhersagen kann [49], für Intensivpatienten lagen zu diesem Zeitpunkt keine Daten vor. Um zu klären, ob der LUS auch bei Intensivaufnahme diese Vorhersagekraft hat, untersuchten wir die Ultraschallbefunde von 42 Patienten, die wegen eines COVID-19-Lungenversagens auf unserer Intensivstation behandelt wurden. Es zeigte sich, dass der pH-Wert ($7,42 \pm 0,09$ vs. $7,35 \pm 0,1$, $p = 0,047$) und der PaO₂ (107 [80-130] vs. 80 [66-93], $p = 0,034$) in der „High-LUS“-Gruppe signifikant erniedrigt waren. Außerdem war die Beatmungsdauer in der Gruppe mit hohem LUS signifikant verlängert (12,5 [8,3-25] vs. 36,5 [9,8-70] Tage, $p = 0,029$). Von den 23 (54,8%) bei der Aufnahme auf die Intensivstation nicht-invasiv beatmeten Patienten mussten im Verlauf 11 Patienten aufgrund einer respiratorischen Verschlechterung intubiert werden. Bei diesen Patienten verschlechterte sich der LUS vor allem durch Zunahme der B-Linien, Pleuraverdickungen und Konsolidierungen in den anterioren Lungenabschnitten. Die

Veränderung des LUS vom Aufnahmezeitpunkt zum Tag der respiratorischen Verschlechterung (Tag der Intubation) war signifikant ($p = 0,02$). Wir konnten also schließen, dass bei COVID-19-Patienten der bei Aufnahme auf die Intensivstation ermittelte LUS den klinischen Verlauf vorhersagen kann. Eine Vorhersage des Outcomes gelang jedoch nicht. Mit der Verlaufsbestimmung des LUS konnte die klinische Verschlechterung gut erfasst werden **([50], siehe Publikation 4)**.

LU gilt als adäquates Werkzeug zur Diagnosestellung und Verlaufsbeurteilung von Pneumonien und interstitiellen Lungenerkrankungen bei Kindern und Erwachsenen [51-54]. Ob auch beim COVID-19-ARDS die Pro- bzw. Regression des Lungenversagens adäquat mittels LU beurteilt werden kann, war zunächst unklar. Zwei kleinere Arbeiten legten nahe, dass die Progression des Lungenversagens mittels LU gut beschrieben werden kann [55, 56]. In unserer Kohorte zeigte sich, dass Patienten, die während des Aufenthalts invasiv beatmet werden mussten, einen signifikant verlängerten Intensivaufenthalt im Vergleich zu den nicht-invasiv beatmeten Patienten hatten (26 vs. 12 Tage; $p < 0,001$). Während sich der LUS bei Aufnahme zwischen den invasiv und nicht-invasiv beatmeten Patienten nicht relevant unterschied, war der LUS an Tag 7 (d7) bei den Patienten, die invasiv beatmet werden mussten und damit eine Progression des Lungenversagens vorlag, signifikant höher (13 ± 5 vs. 7 ± 4 Punkte, $p = 0,005$). Betrachtete man die Differenzen der LUS-Werte an Tag 1 (d1) und Tag 7 (d7), respektive Tag 15 (d15), ergaben sich interessante Ergebnisse. Bei einem positiven Delta d1/d7 (Anstieg des LUS von d1 zu d7, also Verschlechterung des LUS) mussten 92% invasiv beatmet werden, 46% dieser Patienten verstarben innerhalb der ersten 90 Tage. Im Falle eines negativen Delta d1/d7 benötigten nur 57% eine invasive Beatmung, keiner dieser Patienten verstarb innerhalb der ersten 90 Tage. Patienten mit einem positiven Delta d1/d15 verstarben zu 60%. Wir konnten also aufzeigen, dass nicht nur der an Tag 1 erhobene Ultraschallscore den klinischen Verlauf vorhersagen kann, sondern dass auch der im Krankheitsverlauf erhobene Score die Progression und Regression des Lungenversagens bestätigen kann **([57], siehe Publikation 5)**.

Das akute COVID-19-Lungenversagen – Patientencharakteristika und Outcome in der ersten Krankheitswelle

Insbesondere zu Beginn der COVID-19-Pandemie war trotz intensiver Forschung wenig über COVID-19 bekannt. Parameter wie Letalität müssen im Rahmen des pandemischen Geschehens immer auch vor dem Hintergrund der Ressource des jeweiligen

Gesundheitssystems gewertet werden. In Deutschland blieb der Kollaps des Gesundheitssystems in der ersten Welle aus. Nach Abflauen der ersten Welle stand die Auswertung abgeschlossener Behandlungsverläufe insbesondere der Letalitätsdaten im besonderen Interesse. Eine deutschlandweite Studie wertete Daten von über 10.000 COVID-19-Patienten aus 920 Krankenhäusern aller Versorgungstufen aus. Insgesamt verstarben in Deutschland etwa 22% der hospitalisierten und über 50% der beatmeten Patienten [58]. Aufgrund der hohen Infektionszahlen in Bayern wurden auch auf den Intensivstationen des LMU-Klinikums eine große Anzahl von COVID-19-Patienten behandelt. Diese Patienten wurden analysiert und ins Verhältnis zu den deutschlandweit und international erhobene Daten gesetzt. Insgesamt 70 beatmete Patienten wurden in die Datenauswertung eingeschlossen. Insgesamt variiert die international beschriebene Letalität schwer erkrankter COVID-19-Patienten stark, liegt aber mit Werten zwischen 26% [59], 32% [60], 38% [61], 78% [62] bis 88% [63] überwiegend über der von uns beschriebenen Letalität von 28,6% (**[64], siehe Publikation 6**). Der große Unterschied zwischen der gesamtdeutschen Letalität und der unserer Kohorte ist insbesondere deshalb interessant, weil die Zahlen zeitgleich erhoben wurde, aus dem gleichen Gesundheitssystem stammen und somit Einflussfaktoren wie Auswertung noch nicht abgeschlossener Behandlungsverläufe [59-63] ausgeschlossen werden können. Ursachen für diese Unterschiede ließen sich nicht wissenschaftlich beantworten. In vielen Aspekten entsprach die von uns beschriebene Kohorte in Hinblick auf Alter und Komorbiditäten der gesamtdeutschen Kohorte. Beachtet werden muss einerseits die möglicher weise unpräzise Letalitätsschätzung, bedingt durch den monozentrischen Studienansatz. Andererseits bleibt unklar, bei wie vielen Intensivpatienten in der Gesamtkohorte die Therapie limitiert wurde und daher die höheren Letalitätszahlen zu erklären sind. Weiterhin wurde in unserer Kohorte 25% der Patienten mit einem Steroid behandelt, in der Regel als Rettungstherapie bei anhaltendem Lungenversagen. Zu diesem Zeitpunkt wurde vom Gebrauch von Steroide nach nationalen und internationalen Empfehlungen abgeraten [65, 66]. Die Empfehlung zum Einsatz nach Daten der RECOVERY-Studie kam erst später [67], wurde daraufhin in die Empfehlungen der Fachgesellschaften übernommen [68]. Unser klinikinterner Algorithmus sah vor, dass COVID-19-Patienten vor Intubation engmaschig auf Zeichen der drohenden respiratorischen Erschöpfung überwacht werden. Eine NIV-Therapie war Ausnahmesituationen vorbehalten. Im Verlaufe der Pandemie kam die Diskussion auf, ob COVID-19-Patienten zu früh intubiert wurden und ob der NIV eine

größere Bedeutung zugeschrieben werden sollte [69, 70]. Nach aktuellen Empfehlungen wird der Einsatz der NIV deutlich höher bewertet [68]. Aus unserer Arbeit konnten wir also ableiten, dass die intensivmedizinische Behandlung von COVID-19-Patienten zwar langwierig, aber erfolgreich ist. Die Letalität von intensivpflichtigen Patienten unterscheidet sich in Deutschland erheblich. Die optimale Behandlung von beatmeten COVID-19-Patienten ist aufgrund der immer neu aufkommenden Studienergebnisse stetig im Wandel [64].

Der Einsatz der VV-ECMO kann wie in der Einleitung beschrieben als Rettungstherapie im schweren Lungenversagen dienen. Die Rolle der VV-ECMO-Therapie im COVID-19-ARDS ist unter intensiver Diskussion und war zu Beginn der Pandemie unklar. In der ersten Welle der Pandemie wurden etwa 20 % der COVID-19-Patienten beatmungspflichtig, ca. 1% wurde mit einer VV-ECMO behandelt [58, 71]. Empfehlungen für den Einsatz der VV-ECMO im COVID-19-ARDS wurden im Verlauf entwickelt und immer wieder überarbeitet [72-74]. Ungeklärt blieb zunächst die Patientenselektion und der richtige Zeitpunkt zur Initiierung der Extrakorporaltherapie [75, 76]. Für die neue Erkrankung COVID-19 war unklar, ob etablierte klinische Scores wie SOFA (Sequential Organ Failure Score), SAPS II (Simplified Acute Physiology Score II), APACHE II (Acute Physiology And Chronic Health Evaluation II), RESP (Respiratory Extracorporeal Membrane Oxygenation Survival prediction) und PRESERVE (Predicting Death for Severe ARDS on VV-ECMO) geeignet sind um Therapieentscheidungen für eine Extrakorporaltherapie mittels VV-ECMO zu treffen [77-82]. In einer internationalen, multizentrischen Kohorte mit 127 COVID-19-Patienten konnten wir zeigen, dass der Gebrauch der o.g. Scores zur Vorhersage der Letalität nicht als Grundlage zur Entscheidung für oder gegen eine Therapie mit einer VV-ECMO herangezogen werden sollte **([83], siehe Publikation 7)**. Auch in der aktuellen Version der nationalen Leitlinie zur stationären Therapie von Patienten mit COVID-19 werden keine genaueren Entscheidungskriterien aufgeführt. Eine VV-ECMO-Therapie kann bei Ausschöpfung aller sonstigen Therapiemaßnahmen und unter Berücksichtigung des Patientenwillens in Erwägung gezogen werden [84].

Zusammenfassend hat diese Analyse zu neuen Aspekten zur Diagnostik, Therapie und Prognose des akuten Lungenversagens beigetragen. Hierdurch könnte die klinische Versorgung von ARDS-Patienten verbessert werden.

Literatur

1. Force ADT, Ranieri VM, Rubenfeld GD, Thompson BT, Ferguson ND, Caldwell E, Fan E, Camporota L, Slutsky AS, (2012) Acute respiratory distress syndrome: the Berlin Definition. *JAMA* 307: 2526-2533
2. Bellani G, Laffey JG, Pham T, Fan E, Brochard L, Esteban A, Gattinoni L, van Haren F, Larsson A, McAuley DF, Ranieri M, Rubenfeld G, Thompson BT, Wrigge H, Slutsky AS, Pesenti A, Investigators LS, Group ET, (2016) Epidemiology, Patterns of Care, and Mortality for Patients With Acute Respiratory Distress Syndrome in Intensive Care Units in 50 Countries. *JAMA* 315: 788-800
3. Plataki M, Hubmayr RD, (2010) The physical basis of ventilator-induced lung injury. *Expert Rev Respir Med* 4: 373-385
4. Spieth PM, Bluth T, Gama De Abreu M, Bacelis A, Goetz AE, Kiefmann R, (2014) Mechanotransduction in the lungs. *Minerva Anestesiol* 80: 933-941
5. Dreyfuss D, Saumon G, (1998) From ventilator-induced lung injury to multiple organ dysfunction? *Intensive Care Med* 24: 102-104
6. Esteban A, Anzueto A, Frutos F, Alia I, Brochard L, Stewart TE, Benito S, Epstein SK, Apezteguia C, Nightingale P, Arroliga AC, Tobin MJ, Mechanical Ventilation International Study G, (2002) Characteristics and outcomes in adult patients receiving mechanical ventilation: a 28-day international study. *JAMA* 287: 345-355
7. Acute Respiratory Distress Syndrome N, Brower RG, Matthay MA, Morris A, Schoenfeld D, Thompson BT, Wheeler A, (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* 342: 1301-1308
8. Peek GJ, Mugford M, Tiruvoipati R, Wilson A, Allen E, Thalanany MM, Hibbert CL, Truesdale A, Clemens F, Cooper N, Firmin RK, Elbourne D, collaboration Ct, (2009) Efficacy and economic assessment of conventional ventilatory support versus extracorporeal membrane oxygenation for severe adult respiratory failure (CESAR): a multicentre randomised controlled trial. *Lancet* 374: 1351-1363
9. Chan KP, Stewart TE, (2005) Clinical use of high-frequency oscillatory ventilation in adult patients with acute respiratory distress syndrome. *Crit Care Med* 33: S170-174
10. Adhikari NK, Bashir A, Lamontagne F, Mehta S, Ferguson ND, Zhou Q, Hand L, Czarnecka K, Cook DJ, Granton JT, Friedrich JO, Freitag A, Watpool I, Meade MO, (2011) High-frequency oscillation in adults: a utilization review. *Crit Care Med* 39: 2631-2644
11. Camporota L, Sherry T, Smith J, Lei K, McLuckie A, Beale R, (2013) Physiological predictors of survival during high-frequency oscillatory ventilation in adults with acute respiratory distress syndrome. *Crit Care* 17: R40
12. Stawicki SP, Goyal M, Sarani B, (2009) High-frequency oscillatory ventilation (HFOV) and airway pressure release ventilation (APRV): a practical guide. *J Intensive Care Med* 24: 215-229
13. Pillow JJ, (2005) High-frequency oscillatory ventilation: mechanisms of gas exchange and lung mechanics. *Crit Care Med* 33: S135-141
14. Slutsky AS, Drazen FM, Ingram RH, Jr., Kamm RD, Shapiro AH, Fredberg JJ, Loring SH, Lehr J, (1980) Effective pulmonary ventilation with small-volume oscillations at high frequency. *Science* 209: 609-671
15. Imai Y, Slutsky AS, (2005) High-frequency oscillatory ventilation and ventilator-induced lung injury. *Crit Care Med* 33: S129-134

16. Ip T, Mehta S, (2012) The role of high-frequency oscillatory ventilation in the treatment of acute respiratory failure in adults. *Curr Opin Crit Care* 18: 70-79
17. Derdak S, Mehta S, Stewart TE, Smith T, Rogers M, Buchman TG, Carlin B, Lowson S, Granton J, Multicenter Oscillatory Ventilation For Acute Respiratory Distress Syndrome Trial Study I, (2002) High-frequency oscillatory ventilation for acute respiratory distress syndrome in adults: a randomized, controlled trial. *Am J Respir Crit Care Med* 166: 801-808
18. Ferguson ND, Cook DJ, Guyatt GH, Mehta S, Hand L, Austin P, Zhou Q, Matte A, Walter SD, Lamontagne F, Granton JT, Arabi YM, Arroliga AC, Stewart TE, Slutsky AS, Meade MO, Investigators OT, Canadian Critical Care Trials G, (2013) High-frequency oscillation in early acute respiratory distress syndrome. *N Engl J Med* 368: 795-805
19. Huang CT, Lin HH, Ruan SY, Lee MS, Tsai YJ, Yu CJ, (2014) Efficacy and adverse events of high-frequency oscillatory ventilation in adult patients with acute respiratory distress syndrome: a meta-analysis. *Crit Care* 18: R102
20. Gu XL, Wu GN, Yao YW, Shi DH, Song Y, (2014) Is high-frequency oscillatory ventilation more effective and safer than conventional protective ventilation in adult acute respiratory distress syndrome patients? A meta-analysis of randomized controlled trials. *Crit Care* 18: R111
21. Slee-Wijffels FY, van der Vaart KR, Twisk JW, Markhorst DG, Plotz FB, (2005) High-frequency oscillatory ventilation in children: a single-center experience of 53 cases. *Crit Care* 9: R274-279
22. Friesecke S, Stecher SS, Abel P, (2015) High-frequency oscillation ventilation for hypercapnic failure of conventional ventilation in pulmonary acute respiratory distress syndrome. *Crit Care* 19: 201
23. Young D, Lamb SE, Shah S, MacKenzie I, Tunnicliffe W, Lall R, Rowan K, Cuthbertson BH, Group OS, (2013) High-frequency oscillation for acute respiratory distress syndrome. *N Engl J Med* 368: 806-813
24. Noah MA, Peek GJ, Finney SJ, Griffiths MJ, Harrison DA, Grieve R, Sadique MZ, Sekhon JS, McAuley DF, Firmin RK, Harvey C, Cordingley JJ, Price S, Vuylsteke A, Jenkins DP, Noble DW, Bloomfield R, Walsh TS, Perkins GD, Menon D, Taylor BL, Rowan KM, (2011) Referral to an extracorporeal membrane oxygenation center and mortality among patients with severe 2009 influenza A(H1N1). *JAMA* 306: 1659-1668
25. Peek GJ, Clemens F, Elbourne D, Firmin R, Hardy P, Hibbert C, Killer H, Mugford M, Thalanany M, Tiruvoipati R, Truesdale A, Wilson A, (2006) CESAR: conventional ventilatory support vs extracorporeal membrane oxygenation for severe adult respiratory failure. *BMC Health Serv Res* 6: 163
26. Lecuyer L, Chevret S, Thiery G, Darmon M, Schlemmer B, Azoulay E, (2007) The ICU trial: a new admission policy for cancer patients requiring mechanical ventilation. *Crit Care Med* 35: 808-814
27. Wohlfarth P, Ullrich R, Staudinger T, Bojic A, Robak O, Hermann A, Lubczyk B, Worel N, Fuhrmann V, Schoder M, Funovics M, Rabitsch W, Knoebl P, Laczika K, Locker GJ, Sperr WR, Schellongowski P, Arbeitsgruppe fur hamato-onkologische Intensivmedizin der Osterreichischen Gesellschaft fur Internistische und Allgemeine Intensivmedizin und N, (2014) Extracorporeal membrane oxygenation in adult patients with hematologic malignancies and severe acute respiratory failure. *Crit Care* 18: R20
28. Wohlfarth P, Beutel G, Lebiedz P, Stemmler HJ, Staudinger T, Schmidt M, Kochanek M, Liebregts T, Taccone FS, Azoulay E, Demoule A, Kluge S, Svalebjorg M, Lueck C, Tischer J, Combes A, Boll B, Rabitsch W, Schellongowski P, Intensive Care in H, Oncologic P,

- Caring for Critically Ill Immunocompromised Patients Multinational N, (2017) Characteristics and Outcome of Patients After Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplantation Treated With Extracorporeal Membrane Oxygenation for Acute Respiratory Distress Syndrome. *Crit Care Med* 45: e500-e507
29. Vaquer S, de Haro C, Peruga P, Oliva JC, Artigas A, (2017) Systematic review and meta-analysis of complications and mortality of veno-venous extracorporeal membrane oxygenation for refractory acute respiratory distress syndrome. *Ann Intensive Care* 7: 51
 30. Stecher SS, Beyer G, Goni E, Tischer J, Herold T, Schulz C, Op den Winkel M, Stemmler HJ, Lippl S, (2018) Extracorporeal Membrane Oxygenation in Predominantly Leuco- and Thrombocytopenic Haematologic/Oncologic Patients with Acute Respiratory Distress Syndrome - a Single-Centre Experience. *Oncol Res Treat* 41: 539-543
 31. Reintam Blaser A, Starkopf J, Alhazzani W, Berger MM, Casaer MP, Deane AM, Fruhwald S, Hiesmayr M, Ichai C, Jakob SM, Loudet CI, Malbrain ML, Montejo Gonzalez JC, Paugam-Burtz C, Poeze M, Preiser JC, Singer P, van Zanten AR, De Waele J, Wendon J, Wernerman J, Whitehouse T, Wilmer A, Oudemans-van Straaten HM, Function EWGoG, (2017) Early enteral nutrition in critically ill patients: ESICM clinical practice guidelines. *Intensive Care Med* 43: 380-398
 32. van Zanten ARH, (2018) How to improve worldwide early enteral nutrition performance in intensive care units? *Crit Care* 22: 315
 33. Stojek M, Jasinski T, (2021) Gastroparesis in the intensive care unit. *Anaesthesiol Intensive Ther* 53: 450-455
 34. Bruni A, Garofalo E, Grande L, Auletta G, Cubello D, Greco M, Lombardo N, Garieri P, Papaleo A, Doldo P, Spagnuolo R, Longhini F, (2020) Nursing issues in enteral nutrition during prone position in critically ill patients: A systematic review of the literature. *Intensive Crit Care Nurs* 60: 102899
 35. Hemington-Gorse SJ, Sheppard NN, Martin R, Shelley O, Philp B, Dziewulski P, (2011) The use of the Cortrak Enteral Access System for post-pyloric (PP) feeding tube placement in a Burns Intensive Care Unit. *Burns* 37: 277-280
 36. Arjaans W, Ouwehand M, Bouma G, van der Meulen T, de van der Schueren MAE, (2019) Cortrak((R)) duodenal tube placements: A solution for more patients? A preliminary survey to the introduction of electromagnetic-guided placement of naso-duodenal feeding tubes. *Clin Nutr ESPEN* 29: 133-136
 37. Bourgault AM, Aguirre L, Ibrahim J, (2017) Cortrak-Assisted Feeding Tube Insertion: A Comprehensive Review of Adverse Events in the MAUDE Database. *Am J Crit Care* 26: 149-156
 38. Bourgault AM, Gonzalez L, Aguirre L, Ibrahim JA, (2019) CORTRAK Superuser Competency Assessment and Training Recommendations. *Am J Crit Care* 28: 30-40
 39. McCutcheon KP, Whittet WL, Kirsten JL, Fuchs JL, (2018) Feeding Tube Insertion and Placement Confirmation Using Electromagnetic Guidance: A Team Review. *JPEN J Parenter Enteral Nutr* 42: 247-254
 40. Stecher SS, Barnikel M, Drolle H, Pawlikowski A, Tischer J, Weiglein T, Alig A, Anton S, Stemmler HJ, Fraccaroli A, (2021) The feasibility of electromagnetic sensing aided post pyloric feeding tube placement (CORTRAK) in patients with thrombocytopenia with or without anticoagulation on the intensive care unit. *JPEN J Parenter Enteral Nutr*
 41. Mojoli F, Bouhemad B, Mongodi S, Lichtenstein D, (2019) Lung Ultrasound for Critically Ill Patients. *Am J Respir Crit Care Med* 199: 701-714

42. Bouhemad B, Mongodi S, Via G, Rouquette I, (2015) Ultrasound for "lung monitoring" of ventilated patients. *Anesthesiology* 122: 437-447
43. Volpicelli G, Elbarbary M, Blaivas M, Lichtenstein DA, Mathis G, Kirkpatrick AW, Melniker L, Gargani L, Noble VE, Via G, Dean A, Tsung JW, Soldati G, Copetti R, Bouhemad B, Reissig A, Agricola E, Rouby JJ, Arbelot C, Liteplo A, Sargsyan A, Silva F, Hoppmann R, Breikreutz R, Seibel A, Neri L, Storti E, Petrovic T, International Liaison Committee on Lung Ultrasound for International Consensus Conference on Lung U, (2012) International evidence-based recommendations for point-of-care lung ultrasound. *Intensive Care Med* 38: 577-591
44. Gargani L, Volpicelli G, (2014) How I do it: lung ultrasound. *Cardiovasc Ultrasound* 12: 25
45. Danish M, Agarwal A, Goyal P, Gupta D, Lal H, Prasad R, Dhiraaj S, Agarwal A, Mishra P, (2019) Diagnostic Performance of 6-Point Lung Ultrasound in ICU Patients: A Comparison with Chest X-Ray and CT Thorax. *Turk J Anaesthesiol Reanim* 47: 307-319
46. Lichtenstein DA, (2015) BLUE-protocol and FALLS-protocol: two applications of lung ultrasound in the critically ill. *Chest* 147: 1659-1670
47. Allinovi M, Parise A, Giacalone M, Amerio A, Delsante M, Odone A, Franci A, Gigliotti F, Amadasi S, Delmonte D, Parri N, Mangia A, (2020) Lung Ultrasound May Support Diagnosis and Monitoring of COVID-19 Pneumonia. *Ultrasound Med Biol* 46: 2908-2917
48. Manivel V, Lesnewski A, Shamim S, Carbonatto G, Govindan T, (2020) CLUE: COVID-19 lung ultrasound in emergency department. *Emerg Med Australas* 32: 694-696
49. Lichter Y, Topilsky Y, Taieb P, Banai A, Hochstadt A, Merdler I, Gal Oz A, Vine J, Goren O, Cohen B, Sapir O, Granot Y, Mann T, Friedman S, Angel Y, Adi N, Laufer-Perl M, Ingbir M, Arbel Y, Matot I, Szekely Y, (2020) Lung ultrasound predicts clinical course and outcomes in COVID-19 patients. *Intensive Care Med* 46: 1873-1883
50. Stecher SS, Anton S, Fraccaroli A, Gotschke J, Stemmler HJ, Barnikel M, (2021) Lung ultrasound predicts clinical course but not outcome in COVID-19 ICU patients: a retrospective single-center analysis. *BMC Anesthesiol* 21: 178
51. Reissig A, Copetti R, (2014) Lung ultrasound in community-acquired pneumonia and in interstitial lung diseases. *Respiration* 87: 179-189
52. Parlamento S, Copetti R, Di Bartolomeo S, (2009) Evaluation of lung ultrasound for the diagnosis of pneumonia in the ED. *Am J Emerg Med* 27: 379-384
53. Reissig A, Copetti R, Mathis G, Mempel C, Schuler A, Zechner P, Aliberti S, Neumann R, Kroegel C, Hoyer H, (2012) Lung ultrasound in the diagnosis and follow-up of community-acquired pneumonia: a prospective, multicenter, diagnostic accuracy study. *Chest* 142: 965-972
54. Reissig A, Gramegna A, Aliberti S, (2012) The role of lung ultrasound in the diagnosis and follow-up of community-acquired pneumonia. *Eur J Intern Med* 23: 391-397
55. Dargent A, Chatelain E, Kreitmann L, Quenot JP, Cour M, Argaud L, group C-Ls, (2020) Lung ultrasound score to monitor COVID-19 pneumonia progression in patients with ARDS. *PLoS One* 15: e0236312
56. Hoffmann T, Bulla P, Jodicke L, Klein C, Bott SM, Keller R, Malek N, Frohlich E, Gopel S, Blumenstock G, Fusco S, (2021) Can follow up lung ultrasound in Coronavirus Disease-19 patients indicate clinical outcome? *PLoS One* 16: e0256359
57. Barnikel M, Alig AHS, Anton S, Arenz L, Bendz H, Fraccaroli A, Gotschke J, Vornhulz M, Plohmann P, Weiglein T, Stemmler HJ, Stecher SS, (2022) Follow-up lung ultrasound to monitor lung failure in COVID-19 ICU patients. *PLoS One* 17: e0271411

58. Karagiannidis C, Mostert C, Hentschker C, Voshaar T, Malzahn J, Schillinger G, Klauber J, Janssens U, Marx G, Weber-Carstens S, Kluge S, Pfeifer M, Grabenhenrich L, Welte T, Busse R, (2020) Case characteristics, resource use, and outcomes of 10 021 patients with COVID-19 admitted to 920 German hospitals: an observational study. *Lancet Respir Med* 8: 853-862
59. Grasselli G, Zangrillo A, Zanella A, Antonelli M, Cabrini L, Castelli A, Cereda D, Coluccello A, Foti G, Fumagalli R, Iotti G, Latronico N, Lorini L, Merler S, Natalini G, Piatti A, Ranieri MV, Scandroglio AM, Storti E, Cecconi M, Pesenti A, Network C-LI, (2020) Baseline Characteristics and Outcomes of 1591 Patients Infected With SARS-CoV-2 Admitted to ICUs of the Lombardy Region, Italy. *JAMA* 323: 1574-1581
60. Docherty AB, Harrison EM, Green CA, Hardwick HE, Pius R, Norman L, Holden KA, Read JM, Dondelinger F, Carson G, Merson L, Lee J, Plotkin D, Sigfrid L, Halpin S, Jackson C, Gamble C, Horby PW, Nguyen-Van-Tam JS, Ho A, Russell CD, Dunning J, Openshaw PJ, Baillie JK, Semple MG, investigators IC, (2020) Features of 20 133 UK patients in hospital with covid-19 using the ISARIC WHO Clinical Characterisation Protocol: prospective observational cohort study. *BMJ* 369: m1985
61. Huang C, Wang Y, Li X, Ren L, Zhao J, Hu Y, Zhang L, Fan G, Xu J, Gu X, Cheng Z, Yu T, Xia J, Wei Y, Wu W, Xie X, Yin W, Li H, Liu M, Xiao Y, Gao H, Guo L, Xie J, Wang G, Jiang R, Gao Z, Jin Q, Wang J, Cao B, (2020) Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet* 395: 497-506
62. Zhou F, Yu T, Du R, Fan G, Liu Y, Liu Z, Xiang J, Wang Y, Song B, Gu X, Guan L, Wei Y, Li H, Wu X, Xu J, Tu S, Zhang Y, Chen H, Cao B, (2020) Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. *Lancet* 395: 1054-1062
63. Richardson S, Hirsch JS, Narasimhan M, Crawford JM, McGinn T, Davidson KW, the Northwell C-RC, Barnaby DP, Becker LB, Chelico JD, Cohen SL, Cookingham J, Coppa K, Diefenbach MA, Dominello AJ, Duer-Hefele J, Falzon L, Gitlin J, Hajizadeh N, Harvin TG, Hirschwerk DA, Kim EJ, Kozel ZM, Marrast LM, Mogavero JN, Osorio GA, Qiu M, Zanos TP, (2020) Presenting Characteristics, Comorbidities, and Outcomes Among 5700 Patients Hospitalized With COVID-19 in the New York City Area. *JAMA* 323: 2052-2059
64. Schroeder I, Scharf C, Zoller M, Wassilowsky D, Frank S, Stecher SS, Stemmler J, Kneidinger N, Peterss S, Zwissler B, Irlbeck M, (2021) [Characteristics and outcome of 70 ventilated COVID-19 patients : Summary after the first wave at a university center]. *Anaesthesist* 70: 573-581
65. Kluge S, Janssens U, Welte T, Weber-Carstens S, Marx G, Karagiannidis C, (2020) [Recommendations for critically ill patients with COVID-19]. *Med Klin Intensivmed Notfmed* 115: 175-177
66. Bouadma L, Lescure FX, Lucet JC, Yazdanpanah Y, Timsit JF, (2020) Severe SARS-CoV-2 infections: practical considerations and management strategy for intensivists. *Intensive Care Med* 46: 579-582
67. Group RC, Horby P, Lim WS, Emberson JR, Mafham M, Bell JL, Linsell L, Staplin N, Brightling C, Ustianowski A, Elmahi E, Prudon B, Green C, Felton T, Chadwick D, Rege K, Fegan C, Chappell LC, Faust SN, Jaki T, Jeffery K, Montgomery A, Rowan K, Juszczak E, Baillie JK, Haynes R, Landray MJ, (2021) Dexamethasone in Hospitalized Patients with Covid-19. *N Engl J Med* 384: 693-704
68. Kluge S, Janssens U, Welte T, Weber-Carstens S, Schalte G, Salzberger B, Gastmeier P, Langer F, Wepler M, Westhoff M, Pfeifer M, Hoffmann F, Bottiger BW, Marx G,

- Karagiannidis C, (2020) [German recommendations for treatment of critically ill patients with COVID-19-version 3 : S1-guideline]. *Anaesthetist* 69: 653-664
69. Arulkumaran N, Brealey D, Howell D, Singer M, (2020) Use of non-invasive ventilation for patients with COVID-19: a cause for concern? *Lancet Respir Med* 8: e45
 70. Windisch W, Weber-Carstens S, Kluge S, Rossaint R, Welte T, Karagiannidis C, (2020) Invasive and Non-Invasive Ventilation in Patients With COVID-19. *Dtsch Arztebl Int* 117: 528-533
 71. Cummings MJ, Baldwin MR, Abrams D, Jacobson SD, Meyer BJ, Balough EM, Aaron JG, Claassen J, Rabbani LE, Hastie J, Hochman BR, Salazar-Schicchi J, Yip NH, Brodie D, O'Donnell MR, (2020) Epidemiology, clinical course, and outcomes of critically ill adults with COVID-19 in New York City: a prospective cohort study. *Lancet* 395: 1763-1770
 72. Rajagopal K, Keller SP, Akkanti B, Bime C, Loyalka P, Cheema FH, Zwischenberger JB, El Banayosy A, Pappalardo F, Slaughter MS, Slepian MJ, (2020) Advanced Pulmonary and Cardiac Support of COVID-19 Patients: Emerging Recommendations From ASAIO-A "Living Working Document". *ASAIO J* 66: 588-598
 73. Li C, Hou X, Tong Z, Qiu H, Li Y, Li A, Chinese Society of Extracorporeal Life S, (2020) Extracorporeal membrane oxygenation programs for COVID-19 in China. *Crit Care* 24: 317
 74. Ramanathan K, Antognini D, Combes A, Paden M, Zakhary B, Ogino M, MacLaren G, Brodie D, Shekar K, (2020) Planning and provision of ECMO services for severe ARDS during the COVID-19 pandemic and other outbreaks of emerging infectious diseases. *Lancet Respir Med* 8: 518-526
 75. Bartlett RH, Ogino MT, Brodie D, McMullan DM, Lorusso R, MacLaren G, Stead CM, Rycus P, Fraser JF, Belohlavek J, Salazar L, Mehta Y, Raman L, Paden ML, (2020) Initial ELSO Guidance Document: ECMO for COVID-19 Patients with Severe Cardiopulmonary Failure. *ASAIO J* 66: 472-474
 76. Abrams D, Ferguson ND, Brochard L, Fan E, Mercat A, Combes A, Pellegrino V, Schmidt M, Slutsky AS, Brodie D, (2019) ECMO for ARDS: from salvage to standard of care? *Lancet Respir Med* 7: 108-110
 77. Vincent JL, Moreno R, Takala J, Willatts S, De Mendonca A, Bruining H, Reinhart CK, Suter PM, Thijs LG, (1996) The SOFA (Sepsis-related Organ Failure Assessment) score to describe organ dysfunction/failure. On behalf of the Working Group on Sepsis-Related Problems of the European Society of Intensive Care Medicine. *Intensive Care Med* 22: 707-710
 78. Lambden S, Laterre PF, Levy MM, Francois B, (2019) The SOFA score-development, utility and challenges of accurate assessment in clinical trials. *Crit Care* 23: 374
 79. Knaus WA, Draper EA, Wagner DP, Zimmerman JE, (1985) APACHE II: a severity of disease classification system. *Crit Care Med* 13: 818-829
 80. Le Gall JR, Lemeshow S, Saulnier F, (1993) A new Simplified Acute Physiology Score (SAPS II) based on a European/North American multicenter study. *JAMA* 270: 2957-2963
 81. Schmidt M, Bailey M, Sheldrake J, Hodgson C, Aubron C, Rycus PT, Scheinkestel C, Cooper DJ, Brodie D, Pellegrino V, Combes A, Pilcher D, (2014) Predicting survival after extracorporeal membrane oxygenation for severe acute respiratory failure. The Respiratory Extracorporeal Membrane Oxygenation Survival Prediction (RESP) score. *Am J Respir Crit Care Med* 189: 1374-1382
 82. Schmidt M, Zogheib E, Roze H, Repesse X, Lebreton G, Luyt CE, Trouillet JL, Brechot N, Nieszkowska A, Dupont H, Ouattara A, Leprince P, Chastre J, Combes A, (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* 39: 1704-1713

83. Supady A, DellaVolpe J, Taccone FS, Scharpf D, Ulmer M, Lepper PM, Halbe M, Ziegeler S, Vogt A, Ramanan R, Boldt D, Stecher SS, Montisci A, Spangenberg T, Marggraf O, Kunavarapu C, Peluso L, Muenz S, Buerle M, Nagaraj NG, Nuding S, Toma C, Gudzenko V, Stemmler HJ, Pappalardo F, Trummer G, Benk C, Michels G, Duerschmied D, von Zur Muehlen C, Bode C, Kaier K, Brodie D, Wengenmayer T, Staudacher DL, (2021) Outcome Prediction in Patients with Severe COVID-19 Requiring Extracorporeal Membrane Oxygenation-A Retrospective International Multicenter Study. *Membranes (Basel)* 11
84. Kluge S, Janssens U, Welte T, Weber-Carstens S, Schalte G, Spinner CD, Malin JJ, Gastmeier P, Langer F, Bracht H, Westhoff M, Pfeifer M, Rabe KF, Hoffmann F, Böttiger BW, Weinmann-Menke J, Kersten A, Berlit P, Krawczyk M, Nehls W, Haase R, Müller OJ, Specker C, Nothacker M, Marx G, Karagiannidis C, (2022) S3-Leitlinie - Empfehlung zur stationären therapie von Patienteh mit COVID-19

Versicherung an Eides Statt

Hiermit erkläre ich an Eides statt,

- dass ich die vorliegende schriftliche Habilitationsleistung selbständig verfasst und die Herkunft des verwendeten oder zitierten Materials ordnungsgemäß kenntlich gemacht habe.
- dass ich außer dem derzeitigen kein weiteres Habilitationsgesuch für das Fach Innere Medizin oder ein anderes Fach an der LMU München oder an einer anderen Hochschule eingereicht habe und mir bisher kein akademischer Grad entzogen wurde.

Weiterhin erkläre ich an Eides statt, dass kein Verfahren gegen mich anhängig ist, das die Entziehung eines akademischen Grades zur Folge haben könnte.

München, den 26.07.2022

Dr. med. Stephanie-Susanne Stecher

Eigene wissenschaftliche Arbeiten der kumulativen Habilitationsleistung

1. Friesecke S*, **Stecher SS***, Abel P, (2015) High-frequency oscillation ventilation for hypercapnic failure of conventional ventilation in pulmonary acute respiratory distress syndrome. Crit Care 19: 201
2. **Stecher SS**, Beyer G, Goni E, Tischer J, Herold T, Schulz C, Op den Winkel M, Stemmler HJ, Lippl S, (2018) Extracorporeal Membrane Oxygenation in Predominantly Leuco- and Thrombocytopenic Haematologic/Oncologic Patients with Acute Respiratory Distress Syndrome - a Single-Centre Experience. Oncol Res Treat 41: 539-543
3. **Stecher SS**, Barnikel M, Drolle H, Pawlikowski A, Tischer J, Weiglein T, Alig A, Anton S, Stemmler HJ, Fraccaroli A, (2022) The feasibility of electromagnetic sensing aided post pyloric feeding tube placement (CORTRAK) in patients with thrombocytopenia with or without anticoagulation on the intensive care unit. JPEN J Parenter Enteral Nutr 46: 1183-1190
4. **Stecher SS**, Anton S, Fraccaroli A, Gotschke J, Stemmler HJ, Barnikel M, (2021) Lung ultrasound predicts clinical course but not outcome in COVID-19 ICU patients: a retrospective single-center analysis. BMC Anesthesiol 21: 178
5. Barnikel M, Alig AHS, Anton S, Arenz L, Bendz H, Fraccaroli A, Gotschke J, Vornhulz M, Plohm P, Weiglein T, Stemmler HJ, **Stecher SS**, (2022) Follow-up lung ultrasound to monitor lung failure in COVID-19 ICU patients. PLoS One 17: e0271411
6. Schroeder I, Scharf C, Zoller M, Wassilowsky D, Frank S, **Stecher SS**, Stemmler J, Kneidinger N, Peterss S, Zwissler B, Irlbeck M, (2021) [Characteristics and outcome of 70 ventilated COVID-19 patients: Summary after the first wave at a university center]. Anaesthesist 70: 573-581
7. Supady A, DellaVolpe J, Taccone FS, Scharpf D, Ulmer M, Lepper PM, Halbe M, Ziegeler S, Vogt A, Ramanan R, Boldt D, **Stecher SS**, Montisci A, Spangenberg T, Marggraf O, Kunavarapu C, Peluso L, Muenz S, Buerle M, Nagaraj NG, Nuding S, Toma C, Gudzenko V, Stemmler HJ, Pappalardo F, Trummer G, Benk C, Michels G, Duerschmied D, von Zur Muehlen C, Bode C, Kaier K, Brodie D, Wengenmayer T, Staudacher DL, (2021) Outcome Prediction in Patients with Severe COVID-19 Requiring Extracorporeal Membrane Oxygenation-A Retrospective International Multicenter Study. Membranes (Basel) 11

* gleichwertiger Beitrag