

Aus der

Universitätsklinik für Kinder- und Jugendmedizin Tübingen
Abteilung Kinderheilkunde II mit Poliklinik
(Schwerpunkt: Kardiologie, Intensivmedizin und Pulmologie)

**Anonymisierte retrospektive Untersuchung zur Adhärenz
an gültigen pARDS und ELSO-Leitlinien bei Kindern nach
Stammzelltransplantation auf der Intensivstation**

**Inaugural-Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades
der Medizin**

**der Medizinischen Fakultät
der Eberhard Karls Universität
zu Tübingen**

**vorgelegt von
Wahl, Stella, geb. Huss**

2024

Dekan: Professor Dr. B. Pichler
1. Berichterstatter: Professor Dr. F. Neunhoeffer
2. Berichterstatter: Professorin Dr. M. Döring

Tag der Disputation: 12.07.2023

Meiner Familie

Inhaltsverzeichnis

Abbildungsverzeichnis	I
Tabellenverzeichnis	IV
Abkürzungsverzeichnis	V
1 Einleitung	1
1.1 Definition pARDS	1
1.1.1 PALICC vs. Berlin Definition	3
1.2 Epidemiologie	4
1.3 Pathophysiologie	5
1.4 ARDS bei stammzelltransplantierten Kindern	5
1.5 Empfohlene Maßnahmen der PALICC	6
1.5.1 Beatmung	6
1.5.2 Extrakorporale Membranoxygenierung	8
1.5.3 Lungenspezifische Zusatzbehandlung	10
1.5.4 Nicht-Lungenspezifische Behandlung	10
1.5.5 Monitoring	11
1.6 Prognose	11
1.7 Fragestellung	12
2 Material und Methoden	13
2.1 Patientenkollektiv	13
2.2 Einschlusskriterien	13
2.3 Messwerte der Datenanalyse	13
2.4 Ethikvotum	15
2.5 Statistische Auswertung	15
3 Ergebnisse	16
3.1 Charakteristika des Patientenkollektivs	16
3.1.1 Verteilung des Geschlechts	16
3.1.2 Alter bei Diagnosestellung pARDS	16
3.1.3 Stammzelltherapie	17
3.1.4 Graft-Versus-Host-Disease	17
3.1.5 Infektionen	18

3.1.6	Überleben	20
3.1.7	Dauer im Krankenhaus bis zur Aufnahme auf die PICU	21
3.1.8	Dauer mit der Diagnose pARDS	22
3.1.9	Beatmung	22
3.1.10	ECMO	24
3.2	Analyse des Zeitraumes zwischen der Erfüllung der ELSO-Kriterien und der ECMO-Anlage	25
3.2.1	Erfüllung während der nicht-invasiven Beatmung	25
3.2.2	Erfüllung während der konventionellen Beatmung	25
3.2.3	Erfüllung während der HFO	26
3.3	Univariate Analyse der Parameter	28
3.3.1	Wechsel der verschiedenen Beatmungsmodi	28
3.3.2	paO ₂	29
3.3.3	paCO ₂	30
3.3.4	FiO ₂	31
3.3.5	PEEP	31
3.3.6	PIP	32
3.3.7	Driving Pressure (Δp)	34
3.3.7.1	Mittlerer Driving Pressure bei Wechsel der Beatmungsmodi	34
3.3.7.2	Maximaler Driving Pressure während verschiedener Beatmungsmodi	35
3.3.8	Horovitz	36
3.3.9	Oxygenierungsindex	36
3.3.10	MAP	37
3.3.11	pH	44
3.3.12	Zusammenfassung der signifikanten Unterschiede bei den Wechseln	45
4	Diskussion	47
4.1	Beantwortung und Diskussion der Fragestellungen	48
4.1.1	Frage 1: Kann nach Etablierung einer ECMO-Therapie eine signifikante Verbesserung der physiologischen sowie beatmungsassoziierten Parameter festgestellt werden?	48

4.1.2	Frage 2: Ist anhand unseres Patientenkollektivs eine konsequente Umsetzung der ELSO-Kriterien inklusive einer anschließenden ECMO-Anlage erfolgt?	49
4.1.3	Frage 3: Sind während der nicht-invasiven Beatmung bereits zwei oder mehr ELSO-Kriterien erfüllt und somit eine frühzeitigere ECMO-Anlage indiziert?	50
4.1.4	Frage 4: Lässt sich mit einer schrittweisen Eskalation der Beatmungsformen eine signifikante Veränderung des Horovitz-Index beziehungsweise Oxygenierungsindex feststellen?	52
4.1.5	Frage 5: Kann durch den Wechsel auf beziehungsweise innerhalb eines invasiven Beatmungsmodus ein signifikanter Unterschied bezogen auf die verschiedenen Beatmungs- sowie physiologischen Parameter für eine lungenprotektive Beatmung festgestellt werden?	53
4.1.6	Frage 6: Kann ein signifikanter Unterschied bezogen auf die verschiedenen Beatmungsformen (NIV, konventionelle Beatmung, Beatmung nach ECMO-Anlage) beziehungsweise einen Beatmungsmoduswechsel in Bezug auf den Driving Pressure festgestellt werden?	56
4.1.7	Limitationen dieser Studie	57
4.2	Schlussfolgerung	58
5	Zusammenfassung	60
6	Literaturverzeichnis	63
7	Erklärung zum Eigenanteil	73
8	Danksagung	74

Abbildungsverzeichnis

- Abbildung 1:** Kumulatives Überleben der Patienten ($n = 11$) im Beobachtungszeitraum von 43 Tagen _____ 20
- Abbildung 2:** Übersicht über die zeitlichen Verläufe der eingeschlossenen Patienten mit den verschiedenen Beatmungsmodi in Reihenfolge der Anwendung _____ 22
- Abbildung 3:** Vergleich der Dauer bezogen auf die verschiedenen Beatmungsmodi in Stunden _____ 23
- Abbildung 4:** Übersicht der untersuchten Wechsel (1-5) zwischen den verschiedenen Beatmungsmodi _____ 29
- Abbildung 5:** Vergleich des paCO_2 vor und nach der Umstellung mit ECMO-Anlage bei konventioneller Beatmung (Wechsel 3). Es zeigte sich ein signifikanter Unterschied der Mittelwerte in Bezug auf den paCO_2 ($p_3 = 0,002$). Die Anlage einer ECMO konnte daher positiv bezogen auf den paCO_2 für eine lungenprotektive Beatmung gewertet werden. _____ 31
- Abbildung 6:** Vergleich des positiven endexpiratorischen Drucks beim Wechsel von einer NIV zur konventionellen Beatmung (Wechsel 1.1). Hier zeigte sich ein signifikanter Unterschied der Mittelwerte in Bezug auf den PEEP von vor dem Wechsel zu nach dem Wechsel ($p_{1.1} = 0,002$). Der Wechsel konnte daher als positive Veränderung in Bezug auf den PEEP für eine lungenprotektive Beatmung gewertet werden. _____ 32
- Abbildung 7:** Vergleich des PIP vor und nach der Umstellung des Beatmungsmodus von NIV auf konventionelle Beatmung (Wechsel 1.1). Es zeigte sich ein hoch signifikanter Unterschied der Mittelwerte bezogen auf den PIP ($p_{1.1} < 0,001$). Im Mittel konnten nach der Umstellung deutlich erhöhte Werte festgestellt werden. Der Wechsel konnte daher negativ für eine lungenprotektive Beatmung gewertet werden. _____ 33

Abbildung 8: Vergleich des Driving Pressure beim Wechsel von einer NIV zur konventionellen Beatmung (Wechsel 1.1). Hier zeigte sich ein hoch signifikanter Unterschied der Mittelwerte in Bezug auf den Driving Pressure von vor dem Wechsel zu nach dem Wechsel ($p_{1.1} < 0,001$). Der Wechsel konnte daher negativ für eine lungenprotektive Beatmung gewertet werden. _____ 34

Abbildung 9: Vergleich des maximalen Driving Pressures während der NIV, der konventionellen Beatmung und der ECMO. Es zeigte sich ein hoch signifikanter Unterschied der Mittelwerte beim Vergleich während der NIV und der konventionellen Beatmung bezogen auf den Driving Pressure ($p < 0,001$). Der Vergleich des maximalen Driving Pressures während der konventionellen Beatmung und nach ECMO-Anlage zeigte ebenso einen signifikanten Unterschied der Mittelwerte ($p = 0,035$). _____ 36

Abbildung 10: Vergleich des mittleren Atemwegdrucks vor und nach dem Wechsel von einer nicht-invasiven Beatmung auf eine invasive Beatmung (Wechsel 1). Es zeigte sich ein hoch signifikanter Unterschied der Mittelwerte in Bezug auf den MAP ($p_1 < 0,001$). Der MAP lag auch nach dem Wechsel noch im lungenprotektiven Bereich. _____ 37

Abbildung 11: Vergleich des mittleren Atemwegdrucks vor und nach der Umstellung von einer nicht-invasiven Beatmung auf eine konventionelle Beatmung (Wechsel 1.1). Es zeigte sich ein hoch signifikanter Unterschied der Mittelwerte in Bezug auf den MAP ($p_{1.1} < 0,001$). Der MAP lag auch nach dem Wechsel noch im Bereich einer lungenprotektiven Beatmung. _____ 38

Abbildung 12: Vergleich des mittleren Atemwegdrucks vor und nach dem Wechsel von einer nicht-invasiven Beatmung auf eine HFO (Wechsel 1.2). Es zeigte sich ein signifikanter Unterschied der Mittelwerte in Bezug auf den MAP ($p_{1.2} = 0,018$). Der MAP war lag auch nach dem Wechsel im Bereich einer lungenprotektiven Beatmung. _____ 39

Abbildung 13: Vergleich des mittleren Atemwegdrucks vor und nach der Umstellung von einer konventionellen Beatmung auf eine HFO (Wechsel 2). Es zeigte sich ein signifikanter Unterschied der Mittelwerte in Bezug auf den MAP ($p_2 = 0,001$). Der MAP lag weiterhin im lungenprotektiven Bereich. _____ 40

Abbildung 14: Vergleich des mittleren Atemwegdrucks vor und nach der Anlage einer ECMO unter HFO oder mit Wechsel auf eine konventionelle Beatmung (Wechsel 4). Es zeigte sich ein signifikanter Unterschied der Mittelwerte bezogen auf den MAP ($p_4 = 0,013$). Die ECMO-Anlage konnte daher als positiv in Bezug auf den MAP für eine lungenprotektive Beatmung gewertet werden. _____ 41

Abbildung 15: Vergleich des mittleren Atemwegdrucks vor und nach der Umstellung mit ECMO-Anlage bei konventioneller Beatmung (Wechsel 4.1). Es zeigte sich ein signifikanter Unterschied der Mittelwerte in Bezug auf den MAP ($p_{4.1} = 0,015$). Die Anlage einer ECMO konnte daher positiv bezogen auf den MAP für eine lungenprotektive Beatmung gewertet werden. _____ 42

Abbildung 16: Vergleich des mittleren Atemwegdrucks vor und nach der Umstellung während der ECMO-Therapie von einer HFO zu konventioneller Beatmung (Wechsel 5). Es zeigte sich ein signifikanter Unterschied der Mittelwerte in Bezug auf den MAP ($p_5 = 0,029$). Der Beatmungsmoduswechsel konnte daher positiv bezogen auf den MAP für eine lungenprotektive Beatmung gewertet werden. _____ 43

Abbildung 17: Vergleich des pH-Wertes vor und nach der Umstellung mit ECMO-Anlage bei konventioneller Beatmung (Wechsel 3). Es zeigte sich ein hoch signifikanter Unterschied der Mittelwerte bezogen auf den pH-Wert ($p_3 < 0,001$). Die ECMO-Anlage konnte daher positiv in Bezug auf den pH-Wert und für eine lungenprotektive Beatmung gewertet werden. _____ 44

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Berlin Definition: Einbezug der Zeit, Thoraxbildgebung, Herkunft von Ödemen und Oxygenierungsstörung (Ranieri et al. 2012)	1
Tabelle 2: PARDS Definition (The Pediatric Acute Lung Injury Consensus Conference Group 2015)	3
Tabelle 3: Erhobene Daten zur Person, Graft-Versus-Host-Disease, Infektionen, Beatmung, Stammzelltherapie, ECMO und ARDS-Stadien	14
Tabelle 4: Verteilung des Geschlechts	16
Tabelle 5: Alter bei Diagnosestellung pARDS in Monaten	17
Tabelle 6: Varianten der Stammzelltherapie	17
Tabelle 7: Lokalisationen der Graft-Versus-Host-Disease	18
Tabelle 8: Infektionen	19
Tabelle 9: Hauptdiagnosen der Patienten und Dauer im Krankenhaus bis zur Aufnahme auf die PICU	21
Tabelle 10: Übersicht der angewandten ECMO-Kanülierungen	24
Tabelle 11: Beatmungsdauer vom Zeitpunkt der Erfüllung zweier oder mehr ELSO-Kriterien bis zur ECMO-Anlage	25
Tabelle 12: Dauer bis zum Wechsel von der konventionellen Beatmung zu einem anderen Beatmungsmodus bzw. zur ECMO-Anlage	26
Tabelle 13: Dauer bis zum Wechsel von der HFO zu einem anderen Beatmungsmodus bzw. zur ECMO-Anlage	27
Tabelle 14: Zusammenfassung der Parameter in Bezug auf die verschiedenen Wechsel der Beatmungsformen sowie deren korrelierender statistischer Signifikanzen	46

Abkürzungsverzeichnis

ADV	Adenoviren
AECC	Erwachsenen der American-European Consensus Conference
ARDS	acute respiratory distress syndrome/akutes Atemnotsyndrom
BKV	humanes Polyomavirus
bzw.	beziehungsweise
cmH ₂ O	Zentimeter-Wassersäule
CMV	Cytomegalievirus
CPAP	Continuous Positive Airway Pressure/kontinuierlich positiver Atemwegsdruck
CT	Computertomografie
EBV	Epstein-Barr-Virus
ECMO	extrakorporale Membranoxygenierung
ELSO	Extracorporeal Life Support Organization
ESBL	Extended Spectrum Beta-Laktamase
FiO ₂	inspiratorische Sauerstofffraktion
GVHD	Graft-Versus-Host-Disease
HFOV	High Frequency Oscillation Ventilation/Hochfrequenz-Oszillationsbeatmung
HHV	Humanes Herpesvirus
ICCA	IntelliSpace Critical Care and Anaesthesia
kg	Kilogramm
KG	Körpergewicht
MAP	Mean airway pressure/mittlerer Atemwegsdruck
mL	Milliliter
mmHg	Millimeter-Quecksilbersäule
OI	Oxygenierungsindex
OSI	Oxygenierungs-Sättigungs-Index
PALICC	Pediatric Acute Lung Injury Consensus Conference
PaO ₂	arterieller Sauerstoffpartialdruck

pARDS*pediatric acute respiratory distress syndrom/pädiatisches akutes Atemnotsyndrom*

Paw *Pressure airway/mittlerer Atemwegsdruck*

PEEP.....*positiv endexpiratory pressure/positiver endexpiratorischer Druck*

PICU..... *pediatric intensiv care unit/pädiatrische Intensivstation*

PIP*peak inspiratory pressure/Peak-Druck*

RSV *Respiratorisches Synzytial-Virus*

SD *Standardabweichung*

SpO₂.....*Sauerstoffsättigung*

SZT *Stammzelltherapie*

VRE..... *Vancomycin-resistente Enterokokken*

vs. *versus*

1 Einleitung

1.1 Definition pARDS

Historisch gesehen basiert die Beschreibung einer akuten Lungenverletzung beziehungsweise eines akuten Atemnotsyndroms (*englisch acute respiratory distress syndrome - ARDS*) bei Kindern auf der Definition von Erwachsenen der American-European Consensus Conference (AECC) 1994 und der im Jahr 2012 darauf aufbauenden Berlin Definition. (Ranieri et al. 2012; Bernard et al. 1994; The Pediatric Acute Lung Injury Consensus Conference Group 2015)

Die Berlin Definition legt folgende Kriterien für die Diagnosestellung unter Berücksichtigung der Zeit, Bildgebung des Thorax, Herkunft von Ödemen und Oxygenierungsstörungen (Verhältnis von Sauerstoffpartialdruck zu inspiratorischer Sauerstofffraktion ($\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 = \text{Horovitz-Index}$) sowie positiver endexpiratorischer Druck (PEEP) oder kontinuierlich positiver Atemwegsdruck (CPAP)) für das ARDS fest:

Tabelle 1: Berlin Definition: Einbezug der Zeit, Thoraxbildgebung, Herkunft von Ödemen und Oxygenierungsstörung (Ranieri et al. 2012)

Zeit (Dauer)	Innerhalb einer Woche neu aufgetretene oder sich verschlechternde respiratorische Symptome
Thoraxbildgebung (Röntgen/CT)	Bilaterale Infiltrate (nicht eindeutig erklärbar durch Lungenkollaps, Pleuraergüsse oder Rundherde)
Herkunft von Ödemen	Respiratorische Verschlechterung nicht eindeutig erklärbar durch Herzversagen oder Überwässerung (Echokardiografie)
Oxygenierungsstörung:	
Mild	$200 \text{ mmHg} < \text{PaO}_2/\text{FiO}_2 \leq 300 \text{ mmHg}$ mit PEEP oder CPAP $\geq 5 \text{ cmH}_2\text{O}$
Moderat	$100 \text{ mmHg} < \text{PaO}_2/\text{FiO}_2 \leq 200 \text{ mmHg}$ mit PEEP $\geq 5 \text{ cmH}_2\text{O}$
Schwer	$\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 \leq 100 \text{ mmHg}$ mit PEEP $\geq 5 \text{ cmH}_2\text{O}$

Da sich das pädiatrische ARDS (pARDS) zu dem von Erwachsenen unterscheidet, weitete die Pediatric Acute Lung Injury Consensus Conference (PALICC) die Definition im Jahr 2015 aus. Die radiologischen Kriterien eines Röntgenthorax oder einer Computertomografie (CT) schließen jegliche parenchymale Infiltrate ein. Ein wesentlicher Unterschied zur Berlin Definition besteht auch darin, dass die Pulsoxymetrie zur Einschätzung des Schweregrades verwendet werden darf. Es soll vermieden werden, dass die ARDS-Prävalenz unterschätzt wird, weil arterielle Blutgasanalysen nicht standardmäßig verfügbar sind, beziehungsweise durchgeführt werden. Daher wurde die Definition mit der Bestimmung des Horovitz-Index ($\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$), mit dem Oxygenierungsindex (OI) und dem Oxygenierungs-Sättigungs-Index (OSI) erweitert. Zur Errechnung des OI wird zusätzlich der mittlere Atemwegsdruck (MAP/Paw) benötigt: $[\text{FiO}_2 \times \text{MAP} \times 100]/\text{PaO}_2$. (The Pediatric Acute Lung Injury Consensus Conference Group 2015)

Bei Kindern mit akut hypoxischem respiratorischem Versagen zeigt sich, dass die peripher gemessene Sauerstoffsättigung (SpO_2) ebenso ein adäquater Marker ist, um den Schweregrad der Lungenbeeinträchtigung zu bestimmen. Im Gegensatz zur arteriellen Blutgasanalyse ist die SpO_2 -Messung nicht-invasiv und kann bei Kindern ohne arteriellen Zugang leichter gemessen werden. Daher können zur Bestimmung des pARDS folgende Formeln unter Berücksichtigung der Sauerstoffsättigung zwischen 80 bis 97 Prozent angewandt werden: $\text{SpO}_2/\text{FiO}_2$ bei nicht-invasiver Beatmung oder $[\text{FiO}_2 \times \text{MAP} \times 100]/\text{SpO}_2$ bei invasiver Beatmung. (Thomas et al. 2010; Khemani et al. 2012)

Tabelle 2: PARDS Definition (The Pediatric Acute Lung Injury Consensus Conference Group 2015)

Alter	Ausschluss perinataler Lungenerkrankung		
Zeit (Dauer)	Innerhalb einer Woche neu aufgetretene oder sich verschlechternde respiratorische Symptome		
Thoraxbildgebung (Röntgen/CT)	Neue(s) Infiltrat(e) (nicht eindeutig erklärbar durch Lungenkollaps, Pleuraergüsse oder Rundherde)		
Herkunft von Ödemen	Respiratorische Verschlechterung nicht eindeutig erklärbar durch Herzversagen oder Überwässerung (Echokardiografie)		
Oxygenierungsstörung: NIV Beatmung (ohne Schweregrad, Bi-Level oder CPAP > 5 cmH ₂ O mit Maske)	Mild	Moderat	Schwer
PaO ₂ /FiO ₂ ≤ 300 mmHg SpO ₂ /FiO ₂ ≤ 264 mmHg	4 ≤ OI < 8 5 ≤ OSI < 7,5	8 ≤ OI < 16 7,5 ≤ OSI < 12,3	OI ≥ 16 OSI ≥ 12,3
Spezielle Populationen	Chronische Herzkrankheit, Chronische Lungenkrankheit, Links ventrikuläre Dysfunktion: Standard-Kriterien + akute Verschlechterung der Oxygenierung, welche nicht durch die zugrundeliegende Erkrankung vollständig erklärt werden kann		

1.1.1 PALICC vs. Berlin Definition

Khemani et al. (2019) untersuchten, ob Patienten, die die PALICC-pARDS-Kriterien erfüllten, zum Zeitpunkt der Diagnosestellung auch gleichzeitig die Berlin Kriterien für das ARDS erfüllten. Hier zeigte sich, dass dies bei 32,5 % der Studienkohorte der Fall war. Zusätzliche 25,9 % der Gesamtkohorte erfüllten die Berlin Kriterien in den darauffolgenden drei Tagen nach der initialen pARDS Diagnosestellung. Hierbei lag die mediane Dauer bis zur Diagnose bei 12,8 Stunden. Patienten erfüllten eher die Berlin Kriterien bei initialer pARDS

Diagnose, wenn sie aus einem Land mit mittlerem Einkommen kamen, klinische Hinweise für eine linksventrikuläre Dysfunktion hatten oder einen hohen pädiatrischen Index für Mortalität aufwiesen. Dies galt auch, wenn sie auf einer Intensivstation mit weniger als 1250 Fällen pro Jahr waren oder invasiv beatmet wurden. Ebenso erfüllten die Patienten eher die Berlin Kriterien, wenn sie vor Aufnahme nicht auf eine chronische Atemunterstützung angewiesen waren oder andere Risikofaktoren als eine Pneumonie für ein pARDS hatten.

Zum Zeitpunkt der Diagnosestellung nach den PALICC-pARDS-Kriterien mit dem Verhältnis von SpO_2/FiO_2 erfüllten gerade einmal 72 % dieser Patienten die Berlin-Kriterien unter Zuhilfenahme des Verhältnisses von PaO_2/FiO_2 . In den darauffolgenden drei Tagen konnten diese auf 86,3 % ausgeweitet werden. Die mediane Zeitspanne bis zur Diagnosestellung lag bei 31 Stunden.

Radiologisch gesicherte bilaterale Infiltrate lagen bei 74 % der Kinder mit ARDS zum Zeitpunkt der Diagnosestellung vor. Innerhalb der darauffolgenden drei Tage konnten diese bei 87 % der Patienten festgestellt werden und traten häufiger bei Kindern mit einem schweren ARDS auf. Ebenso waren diese mit einer höheren Mortalität gegenüber unilateralen Infiltraten zu Beginn und nach drei Tagen der pARDS-Diagnose verbunden.

1.2 Epidemiologie

Das kindliche ARDS ist zum aktuellen Zeitpunkt weiterhin Gegenstand intensiver Forschung. Die vorhandene Literatur wird meist durch Studien zum ARDS bei Erwachsenen dominiert. Die Inzidenz bei Kindern ist weltweit mit 3,5 Fällen pro 100.000 Einwohnern sehr gering. Dennoch ist das pARDS mit einer hohen Mortalität von etwa 33,7 % verbunden. Innerhalb der letzten beiden Jahrzehnte zeigte sich kaum eine Veränderung der Inzidenzen. Jedoch hing die Sterblichkeit stark von der Studienlokalisierung ab. Beispielsweise war die Mortalität in Asien mit etwa 51 % deutlich erhöht gegenüber westlichen Ländern mit 27,3 %. Ebenso sank die Sterblichkeit in westlichen Ländern in den letzten zwei Jahrzehnten. Dies konnte in Asien nicht festgestellt werden. Eine hohe Mortalität wird zudem mit Immundefiziten und Malignomen assoziiert. (Schouten et al. 2016) Dies zeigte unter anderem die Studie von Yehya et al. (2015), in welcher die Mortalität bei

einem ARDS von immunsupprimierten Patienten bei 35 % lag. Hierzu zählten auch Kinder nach einer Stammzelltransplantation. Eine Stammzelltransplantation war unabhängig von anderen Variablen signifikant mit einer erhöhten Mortalität assoziiert. Die hierfür verantwortlichen Mechanismen werden einer multifaktoriellen Genese zugeschrieben und könnten sich auf die pulmonale Toxizität, opportunistische Infektionen und auf eine Alloreaktivität im Rahmen der Immunrekonstitution beziehen. (Spicer et al. 2016)

1.3 Pathophysiologie

Kennzeichnend für die Pathophysiologie bei einem ARDS ist der Verlust der alveolokapillären Permeabilitätsbarriere und daraus folgend die Anreicherung von proteinreichen Ödemen in den Alveolen. Diese Veränderung geht mit einer Schädigung des Epithels und Endothels der Lunge sowie der Gefäße einher und begünstigt eine dysregulierte Inflammation und inadäquate Aktivität der Leukozyten und Blutplättchen. Aus diesen pathophysiologischen Veränderungen resultieren die klinischen Symptome wie Hypoxämie, radiologische Verschattungen in der Lunge, herabgesetzte funktionelle Residualkapazität, vergrößertes Totraumvolumen und eine herabgesetzte Lungencompliance. Dadurch wird die Zellmigration am Ort der Verletzung und die damit verbundene Wiederherstellung des Epithels begünstigt und es kann zur Ausbildung einer Fibrose kommen. (Fein et al. 1979; Huppert et al. 2019; Ware Lorraine B. und Matthay Michael A. 2000) Eine Schwierigkeit bei Kindern besteht darin, dass das Immunsystem und die Lunge immer noch in der Entwicklung sind. Zudem liegen dazu nur sehr wenig Studien vor. Es ist daher anzunehmen, dass sich die Pathophysiologie beim pARDS zu der vom ARDS bei Erwachsenen unterscheiden kann. (Sapru et al. 2015; Smith et al. 2013)

1.4 ARDS bei stammzelltransplantierten Kindern

Stammzelltransplantierte Kinder haben ein erhöhtes Risiko ein ARDS zu entwickeln, da die ausgeprägte und anhaltende Immunsuppression und die Fehlregulation von immunzellulären und löslichen Entzündungsmediatoren als hauptursächlich für eine schwere Lungenfunktionsstörung gesehen werden. (Tamburro et al. 2008) Dies führt zu einer erhöhten Sterblichkeit, welche laut

Rowan et al. (2017) mit dem Schweregrad des pARDS assoziiert zu sein scheint. So wird die Mortalität bei den drei Schweregraden mild, moderat und schwer mit etwa 12 %, 22 % und 29 % beschrieben. Ebenso gibt diese Studie Hinweise darauf, dass 81 % der stammzelltransplantierten Patienten, die mechanisch beatmet werden, einem moderaten oder schweren pARDS zuzuordnen sind und die Diagnose des pARDS generell bei diesen Kindern sehr häufig auftritt. Die Prävalenz liegt in dieser Gruppe um ein Vielfaches höher als im Vergleich bei allgemein beatmeten Patienten auf einer pädiatrischen Intensivstation (PICU). Die Ergebnisse der Studie deuten auch darauf hin, dass stammzelltransplantierte Kinder im Vergleich zu anderen Patienten der PICU wahrscheinlicher einen schweren Verlauf des pARDS erleiden. Sowohl die Morbidität als auch die Mortalität steigen mit dem Schweregrad der Erkrankung. Dies legt einen Zusammenhang von Immundefizit und Schweregrad des pARDS beziehungsweise der damit verbundenen Sterblichkeit nahe.

Das Immundefizit begünstigt opportunistische Infektionen durch beispielsweise Pilze, wodurch ein respiratorisches Versagen im Rahmen einer Lungenfunktionsstörung begünstigt werden kann. Ebenso lässt sich eine starke Korrelation zwischen einer Graft-versus-host-disease (GVHD) nach Stammzelltransplantation und einer Beeinträchtigung der Lungenfunktion beobachten. (Haddad 2013)

1.5 Empfohlene Maßnahmen der PALICC

1.5.1 Beatmung

Folgende Empfehlungen basieren auf den 2015 von der PALICC veröffentlichten Empfehlungen zur Diagnosestellung und Behandlung des pARDS.

Da die Studienlage bezüglich des Einflusses verschiedener Beatmungsmodi auf das Outcome von Patienten nicht eindeutig ist, existiert zum aktuellen Zeitpunkt keine Empfehlung zur Verwendung spezifischer Modi bei Patienten mit pARDS seitens der PALICC. Jedoch schlägt die PALICC vor, eine nicht-invasive Überdruckbeatmung im frühen Stadium bei Kindern mit dem Risiko für ein pARDS in Betracht zu ziehen, um den Gasaustausch zu verbessern, die Atemarbeit zu erleichtern und möglicherweise Komplikationen der invasiven

Beatmung zu vermeiden. Hierzu zählen vor allem ausgewählte Gruppen, wie Kinder mit Immundefiziten, welche ein höheres Komplikationsrisiko unter invasiver Beatmung haben. Eine Intubation soll bei etablierter Therapie mit einer nicht-invasiven Beatmung in Erwägung gezogen werden, wenn die Patienten keine klinische Verbesserung oder Zeichen und Symptome einer Verschlechterung (Atemfrequenzerhöhung, vermehrte Atemarbeit, Gasaustauschprobleme, veränderter Bewusstseinszustand) der Erkrankung zeigen. Die nicht-invasive Beatmung ist bei Kindern mit einem schweren Krankheitsverlauf nicht zu empfehlen. Zur konventionellen Intubation eines Kindes mit pARDS wird ein gecuffter Endotrachealtubus empfohlen.

Bei jedem mechanisch beatmeten Kind wird eine kontrollierte Beatmung mit einem Tidalvolumen inner- oder unterhalb des physiologischen Tidalvolumenbereichs für das jeweilige Alter/Körpergewicht empfohlen (5 - 8 mL/kg KG). Ebenso soll ein patientenspezifisches Tidalvolumen je nach Schwere der Erkrankung eingestellt werden. Patienten mit einer schlechten respiratorischen Compliance sollten mit einem Tidalvolumen von 3 - 6 mL/kg KG beatmet werden. Bei Fehlen einer transpulmonalen Druckmessung schlägt die PALICC einen maximalen inspiratorischen Plateaudruck von 28 cmH₂O mit Ausnahme von Patienten mit erhöhter Brustwandelastizität (29 - 32 cmH₂O) vor.

Es sollte ein leicht erhöhter PEEP (10 - 15 cmH₂O), angepasst an die gemessene Oxygenierung und die hämodynamische Antwort des Patienten, bei schwerem pARDS eingestellt werden. Eventuell wird bei Patienten mit schwerem pARDS ein höherer PEEP als 15 cmH₂O benötigt. Bei einer Erhöhung sollen die Parameter Sauerstoffzufuhr, respiratorische Compliance und Hämodynamik eng überwacht werden. Grundsätzlich sollte die Einstellung vorsichtig, langsam und schrittweise erfolgen, um das schwere Versagen der Sauerstoffversorgung zu verbessern. (The Pediatric Acute Lung Injury Consensus Conference Group 2015)

Der Driving Pressure soll den Grenzwert von 15 cmH₂O nicht überschreiten. (Amato et al. 2015; Bugedo et al. 2017)

Bei Patienten mit einem moderaten oder schweren pARDS und Plateau-Atemwegsdrücken über 28 cmH₂O ohne klinische Hinweise auf eine reduzierte Thoraxwand-Compliance sollte auch eine Hochfrequenz-Oszillationsbeatmung (HFOV) als alternativer Beatmungsmodus in Erwägung gezogen werden. Das optimale Lungenvolumen für die HFOV wird bei der schrittweisen Einstellung des PAW unter Beobachtung der Oxygenierung, der hämodynamischen Variablen und der Kohlenstoffdioxid-Antwort erreicht. Die PALICC empfiehlt keine Routineanwendung von High-frequency-percussive Beatmung oder Jetventilation, letztere kann aber bei einem schweren pulmonalen Air-Leak-Syndrom in Betracht gezogen werden.

Die Oxygenierungs- und Beatmungsziele sollen, unter Berücksichtigung der Risiken einer Sauerstofftoxizität, auf die erforderliche Beatmungsunterstützung angepasst sein.

Die PALICC schlägt bei einem milden pARDS mit einer PEEP-Einstellung unter 10 cmH₂O im Allgemeinen eine Ziel-Sauerstoffsättigung von 92 - 97 % vor. Ebenso sollen nach einer Optimierung des PEEP (mind. 10 cmH₂O) niedrigere SpO₂-Level (88 - 92 %) als Ziel akzeptiert werden. Falls die peripher gemessene Sauerstoffsättigung unter 92 % ist, soll eine zentralvenöse Sättigungs- und Sauerstoffzufuhrmessung erfolgen. Um eine beatmungsinduzierte Lungenschädigung zu vermeiden, wird eine permissive Hyperknäpie bei moderatem und schwerem pARDS empfohlen. Aus dem gleichen Grund sollte der pH bei 7,15 - 7,3 gehalten werden. Zudem gibt es keine Empfehlung für einen routinemäßigen Gebrauch von Natriumbicarbonat.

1.5.2 Extrakorporale Membranoxygenierung

Die Empfehlung für eine extrakorporale Membranoxygenierung (ECMO) der PALICC ist, dass sie als Unterstützung für Kinder mit schwerem ARDS in Betracht gezogen werden muss, bei denen die Ursache des respiratorischen Versagens reversibel ist oder das Kind für eine Lungentransplantation geeignet ist. Es gibt keine eindeutigen Kriterien zur Anlage einer ECMO seitens der PALICC. Dennoch wird die Anlage empfohlen, sobald lungenprotektive

Strategien nicht mehr zu adäquatem Gasaustausch führen. (The Pediatric Acute Lung Injury Consensus Conference Group 2015)

Für die Abwägung der Entscheidung einer ECMO-Anlage können die Kriterien der Extracorporeal Life Support Organization (ELSO) für Kinder zur Hilfe genommen werden. Indikationen für eine ECMO sind auch hier ein Versagen weniger invasiver Therapien sowie ein unzureichender oder nur noch geringfügig vorhandener Gasaustausch bei einem Risiko für beatmungsinduzierte Lungenverletzungen. Im Folgenden sind diese Empfehlungen zusammengefasst:

- Schweres Atemversagen bei anhaltendem $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 < 60 - 80 \text{ mmHg}$ oder $\text{OI} > 40$
- Fehlendes Ansprechen auf eine konventionelle Beatmung oder alternative Formen (beispielsweise HFOV)
- Erhöhte Beatmungsdrücke ($\text{MAP} > 20 - 25 \text{ mmHg}$ bei konventioneller Beatmung oder $> 30 \text{ mmHg}$ bei HFOV, Hinweise auf iatrogenes Barotrauma)
- Hyperkapnie ($\text{paCO}_2 > 80 \text{ mmHg}$) oder schwere, anhaltende Azidose ($\text{pH} < 7,2$) trotz entsprechendem Beatmungs- und Behandlungsmanagement
- Geschwindigkeit der Verschlechterung
- Keine Kontraindikationen

Als absolute Kontraindikationen gelten:

- Letale Chromosomenanomalien
- Schwere neurologische Beeinträchtigungen
- Patienten nach Knochenmarktransplantation mit Lungeninfiltraten

(MacLaren Graeme, Conrad Steve, Peek Giles 2015)

Das Ziel der ECMO soll ein Beatmungsmanagement sein, wodurch sich die Lunge auf Grund der Reduktion von Baro-/Volumentraumata und einer Minimierung der Sauerstofftoxizität erholen kann. Daher wird eine Beatmungseinstellung mit niedrig bis normalem Spitzendruck ($\text{Peak} < 25 \text{ mmHg}$), einem PEEP zwischen $5 - 15 \text{ cmH}_2\text{O}$ und einer $\text{FiO}_2 < 50 \%$ empfohlen. (Maratta et al. 2020)

1.5.3 Lungenspezifische Zusatzbehandlung

Es gibt keine klare Empfehlung für eine routinemäßige Anwendung von lungenspezifischen Zusatzbehandlungen wie beispielsweise exogenem Surfactant außer einem vorsichtigen Absaugen zur Offenhaltung eines freien Atemwegs. Bei einem schweren Verlauf können inhalative Stickoxide, Bauchlage sowie Kortikosteroide in Betracht gezogen werden. Ebenso wird keine Empfehlung für den Einsatz der folgenden Zusatzbehandlungen ausgesprochen: Helium-Sauerstoff-Gemisch, inhalierte oder intravenöse Prostaglandintherapie, Plasminogenaktivatoren, intravenöses N-Acetylcystein für eine antioxidative Wirkung oder intratracheales N-Acetylcystein zur Mobilisierung von Sekreten, Dornase alfa außerhalb der Mukoviszidose-therapie, Abhusthilfe oder Stammzelltherapie.

1.5.4 Nicht-Lungenspezifische Behandlung

Die PALICC empfiehlt bei pädiatrischen Patienten mit pARDS eine minimale, aber gezielte Sedierung, um die Toleranz einer mechanischen Beatmung zu verbessern und die Sauerstoffzufuhr, den Sauerstoffverbrauch und die Atemarbeit zu optimieren.

Falls eine alleinige Sedierung nicht ausreichend ist, soll eine neuromuskuläre Blockade erwogen werden. Diese soll ebenfalls so gering wie möglich ausfallen.

ARDS-Patienten sollen einen Ernährungsplan erhalten, um die Genesung zu erleichtern, ihr Wachstum zu fördern und den Bedarf an Nährstoffen abzudecken. Die enterale Ernährung ist, sofern diese toleriert wird, der parenteralen Ernährung vorzuziehen.

Ebenso muss auf den Gesamtflüssigkeitshaushalt geachtet werden, damit ein adäquates intravaskuläres Volumen, die End-Organ-Perfusion und der optimale Sauerstofftransport gewährleistet sind.

Bei klinisch stabilen Kindern mit nachgewiesener guter Sauerstoffversorgung (ausgenommen zyanotische Herzfehler, Blutungen und schwere Hypoxämie) muss bei einer Hämoglobinkonzentration unter 7 g/dL eine Erythrozytentransfusion in Betracht gezogen werden.

Alle nicht-lungenspezifischen Behandlungen sollen kontinuierlich kontrolliert, überwacht und gegebenenfalls angepasst werden.

1.5.5 Monitoring

Jedes Kind mit einem pARDS oder dem Risiko dafür, soll ein Minimum an Monitoring (Atem-, Herzfrequenz, Pulsoxymetrie, Blutdruck) mit fest eingestellten Alarmgrenzen erhalten. Die Interpretation erfolgt angepasst an Alter, Geschlecht und Normalgewicht.

Bei einem etablierten Beatmungsverfahren ist die Überwachung der Beatmung für die Vermeidung von beatmungsinduzierten Lungenschäden besonders wichtig. Daher sollen folgende Parameter kontinuierlich überwacht werden: Tidalvolumen, Peak- bzw.. Plateau-Druck (PIP), Flow- und Pressure-Time (Kurven), FiO₂, SpO₂/PaO₂, PAW, PEEP, Blut-pH, CO₂.

Die Bildgebung des Thorax wird für die Diagnosestellung pARDS und zur Erkennung von Komplikationen benötigt. Die Häufigkeit der Durchführung einer Röntgen-Thorax-Aufnahme wird vom klinischen Zustand des Patienten abhängig gemacht.

Eine hämodynamische Überwachung wird während eines pARDS insbesondere empfohlen, um die Volumenexpansion im Rahmen einer flüssigkeitsrestriktiven Strategie zu steuern, die Auswirkungen von Beatmung und Erkrankung auf die rechte und linke Herzfunktion zu bewerten und die Sauerstoffzufuhr zu beurteilen. Zur Kontrolle soll eine Echokardiographie, arterielle Blutdruckmessung und Blutgasanalysen gemacht werden. (The Pediatric Acute Lung Injury Consensus Conference Group 2015)

1.6 Prognose

Für das Überleben mit der Diagnose pARDS existieren einige prognostische Faktoren. Diese wurden durch Da Kim et al. (2020) mit der Unterteilung in ein direktes und indirektes ARDS beschrieben. Bei Patienten mit einem direkten ARDS konnten die mit der mechanischen Beatmung in Verbindung stehenden Variablen (z.B. FiO₂, PEEP, inspiratorischer Spitzendruck, PAW und OI) bei Nichtüberlebenden signifikant erhöht festgestellt werden als bei Überlebenden.

Im Gegensatz dazu unterschieden sich diese Parameter bei Patienten mit indirektem ARDS nicht signifikant. Bei dieser Kohorte waren hingegen der Serumlaktatspiegel und die Werte des Pediatric Sequential Organ Failure Assessment (pSOFA) Score bei Nichtüberlebenden im Vergleich zu Überlebenden signifikant erhöht. Ebenso hing die Sterblichkeit mit dem Schweregrad des pARDS zusammen.

1.7 Fragestellung

Zum aktuellen Zeitpunkt existieren keine eindeutigen Empfehlungen zur Auswahl des optimalen Beatmungsmodus sowie -verfahren bei pARDS-Patienten nach Stammzelltransplantation. Durch die PALICC wird jedoch die Auswahl einer lungenprotektiven Beatmungsform zur adäquaten Oxygenierung sowie Schonung des Lungengewebes nahegelegt. Hierfür wird aktuell zumeist die Vorgehensweise einer schrittweisen Hinzunahme invasiver werdender Maßnahmen verfolgt.

Das primäre Ziel der vorliegenden Dissertation ist die Analyse der Umsetzung der pARDS- und ELSO-Leitlinien in unserem hämatologisch/onkologischen Patientenkollektiv nach Stammzelltransplantation mit schwerem pARDS, welche eine ECMO-Therapie erhielten. Es soll untersucht werden, in welchem Beatmungsmodus zwei oder mehr ELSO-Kriterien für die Anlage einer ECMO erfüllt waren und wie lange die Dauer bis zur tatsächlichen ECMO-Anlage betrug.

Zusätzlich soll durch die Prüfung der Beatmungsparameter sowie der klinischen Daten vor beziehungsweise nach einem Wechsel des Beatmungsmodus eine Evaluation in Bezug auf die physiologischen und beatmungsassoziierten Parameter erfolgen. Hierdurch soll zudem die damit verbundene klinisch-therapeutische Relevanz für zukünftige Patienten abgeleitet werden.

2 Material und Methoden

2.1 Patientenkollektiv

Zur Erhebung wurden retrospektive Daten aller Patienten der pädiatrischen Intensivstation des Universitätsklinikums Tübingen herangezogen, die von 2011 bis 2020 die Einschlusskriterien erfüllten. Die Gesamtkohorte bestand aus zwölf Patienten, wovon vier männlichen und acht weiblichen Geschlechtes waren. Das Alter lag zwischen vier Monaten und 19,5 Jahren.

2.2 Einschlusskriterien

- Alter 0 - 20 Jahre
- vorangegangene Stammzelltherapie
- Diagnose ARDS
- erfolgte ECMO-Anlage

2.3 Messwerte der Datenanalyse

Die für die Datenanalyse verwendeten Parameter stammen aus digitalisierten Patientenunterlagen des Universitätsklinikums Tübingen und der elektronischen Patientenkurve in Programm IntelliSpace Critical Care and Anaesthesia (ICCA) der Firma Philips®. Es wurden die in Tabelle 3 aufgelisteten Daten in einer Microsoft Excel Tabelle (Version 2209) erfasst und anschließend ausgewertet. Die schriftliche Ausarbeitung dieser Arbeit erfolgte mittels Microsoft Word (Version 2209).

Tabelle 3: Erhobene Daten zur Person, Graft-Versus-Host-Desease, Infektionen, Beatmung, Stammzelltherapie, ECMO und ARDS-Stadien

Person	Alter, Geschlecht, Gewicht, Diagnose, Überleben, Dauer auf PICU, Grunderkrankung
Graft-Versus-Host-Desease	Darm, Leber, Haut
Infektionen	CMV, HHV-6, ADV, BKV, EBV, Rota, Parvo, RSV, Candida, Aspergillus, ESBL, koagulase negative Staphylokokken, Klebsiella Pneumoniae, Staphylococcus Epidermidis, Staphylococcus, haemolyticus, VRE, Pseudomonas aeruginosa
Beatmungsparameter	<u>Stunden pro Beatmungsmodus/bis Moduswechsel/bis ECMO-Anlage</u> <u>NIV/konv. Intubation/ECMO:</u> max. FiO ₂ , max. PEEP, max. PIP, Driving Pressure, TV, min. paO ₂ , max. paCO ₂ , min. pH, min. Horovitz, max. OI, <u>HFO:</u> max. FiO ₂ , max. MAP, min. paO ₂ , max. paCO ₂ , min. pH, min. Horovitz, max. OI <u>Werte 6h vor/nach Beatmungsmoduswechsel:</u> PEEP, PIP, FiO ₂ , paCO ₂ , paO ₂ , pH, Horovitz, MAP, Amplitude
Stammzelltransplantation	Haplo, autogen, allogene
ECMO	VA, VV
ARDS-Stadien	Mild, moderat, schwer

Die Patienten litten an folgenden Grunderkrankungen, weshalb sie eine Stammzelltherapie erhielten (Anzahl der Patienten in Klammern):

- Chronisch myeloische Leukämie (1)
- Akute myeloische Leukämie (1)
- Sichelzellanämie (1)
- Isoliertes Knochenmarkrezidiv einer akuten prä-B-Zell-Leukämie (1)
- Neuroblastom Stadium IV (1)

- Severe combined Immunodeficiency (Schwere kombinierte Immundefekte) (1)
- Morbus Hodgkin Stadium IIBS (1)
- Familiäre hämophagozytische Lymphohistiozytose (3)
- Myelodysplastisches Syndrom mit Blasenexzess (1)
- Akute lymphoblastische Leukämie (1)

Zudem wurde eine systematische Publikationsrecherche durchgeführt. Hierfür wurden Pubmed und die daran angeschlossenen Datenbanken auf relevante Publikationen mit den Schlagworten [pARDS], [acute respiratory distress syndrom], [stem cell transplantation children] und [ECMO] durchsucht.

2.4 Ethikvotum

Die Ethik-Kommission der Medizinischen Fakultät der Eberhard-Karls-Universität und am Universitätsklinikum Tübingen hat der Durchführung dieser Studie mit der Projektnummer 1022/2020BO2 am 19. Januar 2021 zugestimmt.

2.5 Statistische Auswertung

Die statistische Datenanalyse wurde mit dem Statistikprogramm IBM SPSS Statistics in der Version 27 durchgeführt. Ebenso erfolgte die Erstellung von Abbildungen und Diagrammen mit diesem Programm.

Als empirisches Signifikanzniveau galt $p < 0,05$, folglich mit einem Fehler erster Ordnung – $\alpha = 5\%$ und einem Konfidenzintervall von 95 %.

Die Überlebensanalyse und deren Darstellung fand unter Verwendung der Kaplan-Meier-Methodik statt. (Kaplan und Meier)

Zum Vergleich zweier Mittelwerte wurde der gepaarte T-Test angewendet. (Student 1908)

Um die praktische Relevanz der Ergebnisse darzustellen, wurde die Effektstärke mittels der Hedges' Korrektur bestimmt. (Hedges 1981)

3 Ergebnisse

3.1 Charakteristika des Patientenkollektivs

3.1.1 Verteilung des Geschlechts

Die Geschlechterverteilung in Bezug auf das gesamte Patientenkollektiv (n = 12) lag bei einem Verhältnis von einem Drittel zu zwei Drittel. Das Kollektiv bestand aus 33,3 % (n = 4) männlichen und 66,7 % (n = 8) weiblichen Kindern.

Tabelle 4: Verteilung des Geschlechts

Geschlecht	Anzahl N	Relativer Anteil (%)
Männlich	4	33,3 %
Weiblich	8	66,7 %
Gesamt	12	100,0 %

3.1.2 Alter bei Diagnosestellung pARDS

Zum Zeitpunkt der Diagnosestellung des pARDS betrug das mediane Alter des Gesamtkollektivs 84 Monate. Der Median des weiblichen Geschlechts (n = 8) lag bei 90 Monaten und der des männlichen Geschlechts (n = 4) bei 48,5 Monaten. Ebenso zeigte sich in der geschlechtsspezifischen Analyse, dass das jüngste Kind zu diesem Zeitpunkt mit dem Alter von vier Monaten dem männlichen Patientenkollektiv zuzuordnen war. Die älteste Patientin war 235 Monate alt. Das Gesamtkollektiv hatte bei Diagnosestellung pARDS einen vom Geschlecht unabhängigen Mittelwert von 99,58 Monaten mit einer Standardabweichung (SD) von 78,35 Monaten.

Tabelle 5: Alter bei Diagnosestellung pARDS in Monaten

	Männlich	Weiblich	Gesamtkollektiv
Median	48,50	90	83,50
(IQR)	(5,25; 154)	(60; 184)	(20,50; 180,50)
Mittelwert	69,25	114,75	99,58
(+/- SD)	(+/- 80,90)	(+/- 77,79)	(+/- 78,35)
Minimum	4	6	4
Maximum	176	235	235

3.1.3 Stammzelltherapie

Die Stammzelltherapie (SZT) vor der Diagnose pARDS erfolgte bei 41,7 % (n = 5) der zwölf Patienten allogenen. Jeweils ein Patient (8,3 %) erhielt eine haplogene, eine autogene und haplogene beziehungsweise eine autogene und allogene Stammzelltherapie. Alle drei Varianten der Stammzelltherapie wurden vor Diagnosestellung bei nur einem Patienten durchgeführt.

Tabelle 6: Varianten der Stammzelltherapie

SZT Varianten	Anzahl N	Relativer Anteil (%)
allogen	5	41,7 %
haplogen	1	8,3 %
allogen + haplogen	3	25 %
autogen + haplogen	1	8,3 %
autogen + allogen	1	8,3 %
allogen + autogen + haplogen	1	8,3 %
Gesamt	12	100,0 %

3.1.4 Graft-Versus-Host-Disease

Insgesamt gab es bei 75 % der Patienten (n = 9) eine GVHD des Darmes, bei 16,7 % (n = 2) der Leber und bei 58,3 % (n = 7) der Haut. Drei Kinder des Gesamtkollektivs (n = 12) erlitten keine GVHD. Die GVHD trat jedoch bei einem Patienten sowohl im Bereich des Darmes als auch an der Leber auf, bei einem

Patienten sowohl an der Leber als auch der Haut und bei zwei Patienten an Darm und Haut. Die Diagnose GVHD wurde bei insgesamt acht Kindern vor oder während des ARDS festgestellt. Bei einem Kind wurde die GVHD am Darm erst post mortem diagnostiziert.

Tabelle 7: Lokalisationen der Graft-Versus-Host-Disease

GVHD	Anzahl N	Relativer Anteil (%)
Darm	9	75 %
Leber	2	16,7 %
Haut	7	58,3 %
Gesamt	12	100 %

3.1.5 Infektionen

Zwei Patienten hatten sowohl eine virale, bakterielle als auch opportunistische Pilzinfektion während ihres Aufenthalts auf der PICU. Bei vier Patienten konnte eine virale und eine bakterielle Infektion während des pARDS festgestellt werden. Die Kombination aus Virus- und Pilzinfektion ohne bakterielle Infektion wurde bei drei Patienten nachgewiesen, hingegen bei zwei Patienten ausschließlich eine virale Infektion. Ein Patient hatte eine bakterielle und eine Pilzinfektion. Die hierbei nachgewiesenen Erreger waren Cytomegalievirus (CMV), humanes Herpesvirus 6 (HHV-6), Adenoviren (ADV), humanes Polyomavirus (BKV), Epstein-Barr-Virus (EBV), Rotaviren, Parvoviren, Respiratorisches Synzytial-Virus (RSV), Candida, Aspergillus, Extended-Spectrum-Beta-Laktamase (ESBL), Koagulase negative Staphylokokken, Klebsiella Pneumoniae, Staphylococcus Epidermidis, Staphylococcus haemolyticus, Vancomycin-resistente Enterokokken (VRE) und Pseudomonas aeruginosa.

Tabelle 8: Infektionen

Infektionen	Anzahl N	Relativer Anteil (%)
bakteriell	7	58,3 %
mykologisch	6	50 %
viral	11	91,7 %
Gesamt	12	100 %

3.1.6 Überleben

In der Analyse des Überlebens nach Kaplan und Meier wurden elf der zwölf Patienten ausgewertet. Es wurde als Ereignis der Todesfall eines Patienten bestimmt. Im gesamten Zeitraum der Diagnose pARDS von 43 Tagen starben insgesamt 91,7 % ($n = 11$) des Gesamtkollektivs. Ein Patient überlebte erfreulicherweise.

Der Median des Gesamtüberlebens lag bei 22 Tagen. Das Konfidenzintervall (95 % - CI) umfasste den Bereich von 10,75 bis 33,25 Tagen bei einem Standardfehler von 5,74 Tagen. Die kürzeste Überlebensdauer auf der PICU mit der Diagnose pARDS wurde mit sechs Tagen dokumentiert. Hingegen betrug das längste Überleben 43 Tage.

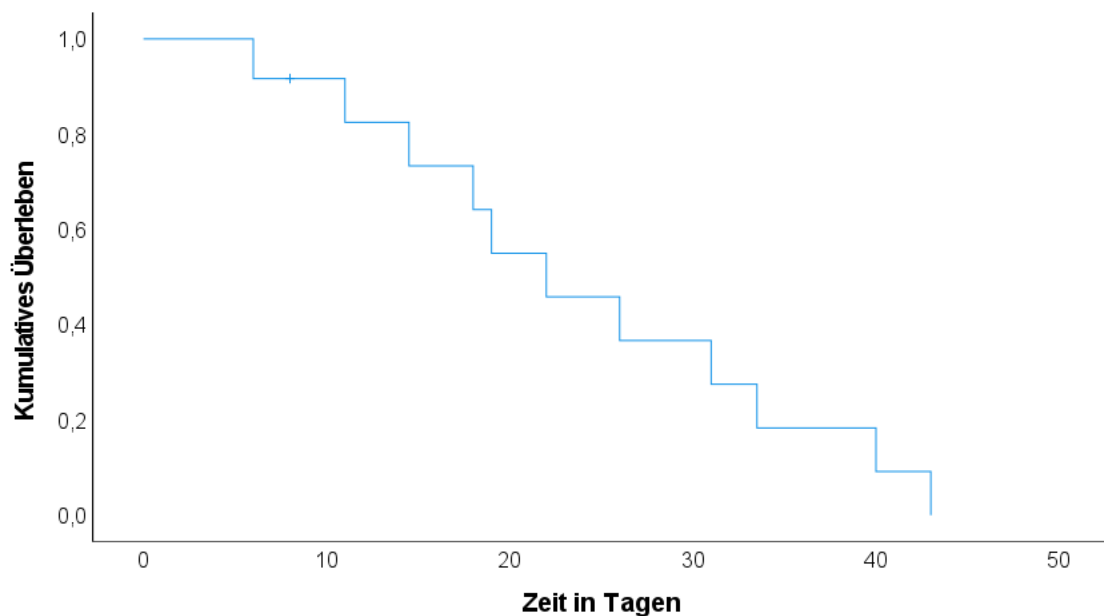


Abbildung 1: Kumulatives Überleben der Patienten ($n = 11$) im Beobachtungszeitraum von 43 Tagen

Bezogen auf die Geschlechterverteilung ergab sich kein signifikanter Unterschied im Überleben ($p = 0,69$).

3.1.7 Dauer im Krankenhaus bis zur Aufnahme auf die PICU

Die Patienten waren im Mittel 86,58 Tage (SD: +/- 81,8) im Krankenhaus, bevor sie auf die PICU aufgenommen wurden. Der Median lag bei 72,5 Tagen mit einem Interquartilsabstand von 27,25 bis 104 Tagen. Die längste Aufenthaltsdauer vor PICU-Aufnahme lag bei 314 Tagen. Es dauerte jedoch mindestens 21 Tage.

Die Diagnosestellung des ARDS erfolgte bei elf Patienten am ersten Tag auf der PICU. Lediglich bei einem einzigen Patienten wurde diese erst am achten PICU-Tag gestellt. Die Tabelle 9 zeigt zusätzlich zur PICU-Aufnahme-Dauer die Hauptdiagnosen der zwölf Patienten.

Tabelle 9: Hauptdiagnosen der Patienten und Dauer im Krankenhaus bis zur Aufnahme auf die PICU

Patient	Hauptdiagnose	Tage bis zur PICU-Aufnahme
1	Chronisch myeloische Leukämie	27
2	Akute myeloische Leukämie	50
3	Sichelzellanämie	150
4	Isoliertes Knochenmarkrezidiv einer prä-B-ALL	21
5	Neuroblastom (Stadium IV)	89
6	Schwerer kombinierter Immundefekt	28
7	Morbus Hodgkin (Stadium III _{BS})	314
8	Familiäre hämophagozytische Lymphohistiozytose	109
9	Myelodysplastisches Syndrom	85
10	Akute lymphatische Leukämie	77
11	Familiäre hämophagozytische Lymphohistiozytose	21
12	Familiäre hämophagozytische Lymphohistiozytose	68

3.1.8 Dauer mit der Diagnose pARDS

Der Mittelwert der Dauer ab Diagnosestellung pARDS bis zum Eintreten des Ereignisses (Todesfall oder Entlassung PICU) betrug 21,46 Tage mit einer Standardabweichung von 10,96 Tagen. Der Median lag bei 19 Tagen. Die kürzeste dokumentierte Erkrankungsdauer betrug sieben Tage. Die maximale Dauer lag bei 40 Tagen. Der Interquartilsabstand betrug 19 bis 32,5 Tage.

3.1.9 Beatmung

Bei Diagnosestellung pARDS wurden zwei Patienten direkt intubiert und konventionell beatmet. Die restlichen zehn Patienten des Kollektivs erhielten zunächst eine NIV-Beatmung, bevor auf einen anderen Beatmungsmodus gewechselt wurde.

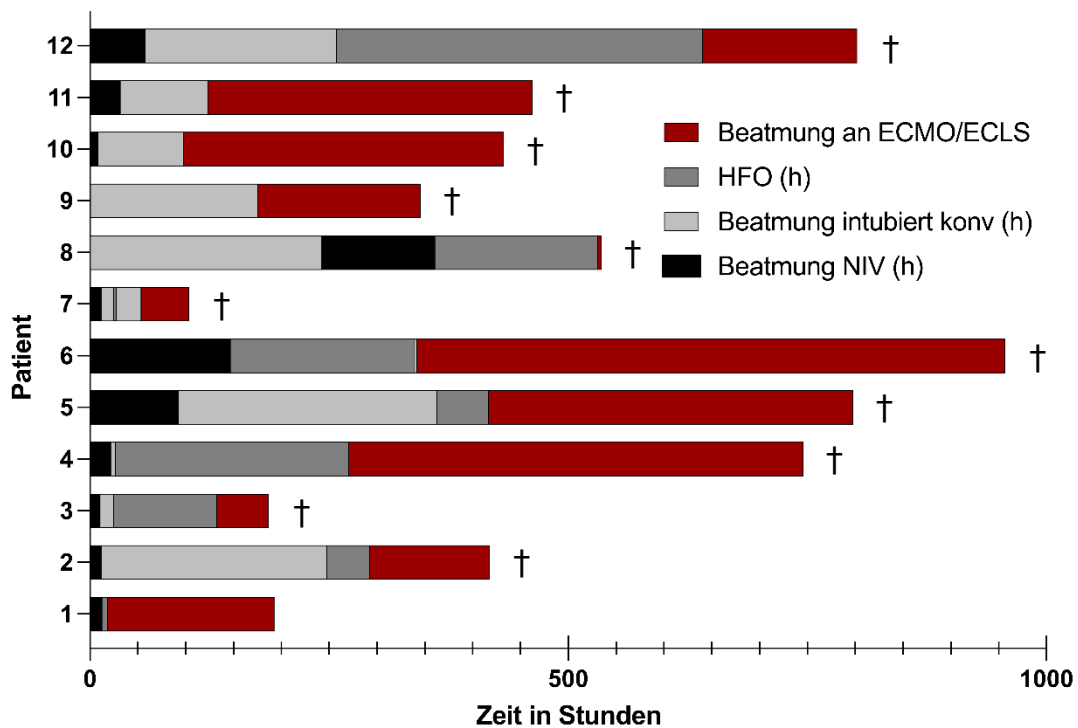


Abbildung 2: Übersicht über die zeitlichen Verläufe der eingeschlossenen Patienten mit den verschiedenen Beatmungsmodi in Reihenfolge der Anwendung

Insgesamt wurden die Patienten im Durchschnitt mit einem Mittelwert von 44,08 Stunden (SD +/- 49,47) mit dem Beatmungsmodus NIV beatmet, 113,83 Stunden (SD +/- 104,78) mittels einer konventionellen Beatmung und 100,33 Stunden (SD +/- 123,38) an der HFO. Nach Anlage einer ECMO betrug der Mittelwert der Beatmung 240,25 Stunden mit einer Standardabweichung von 188,21 Stunden. Ein Patient wurde nicht mittels NIV beatmet. Ebenfalls war ein Patient nicht konventionell beatmet worden und drei Patienten erhielten keine HFO. Die Maxima für die Beatmungsmodi NIV, konventionelle Beatmung und HFO lagen bei 148, 270 und 383 Stunden, der Median bei 17,5, 90,5 und 49,5 Stunden. Am längsten wurde ein Patient an der ECMO mit 615 Stunden beatmet. Der Median der Beatmung an der ECMO lag bei 172 Stunden. Der Interquartilsabstand bei der NIV betrug 11,25 bis 84,25 Stunden, unter konventioneller Beatmung 7,25 bis 227 Stunden, unter HFO 0,75 bis 185,75 und an der ECMO 71,75 bis 370,5 Stunden.

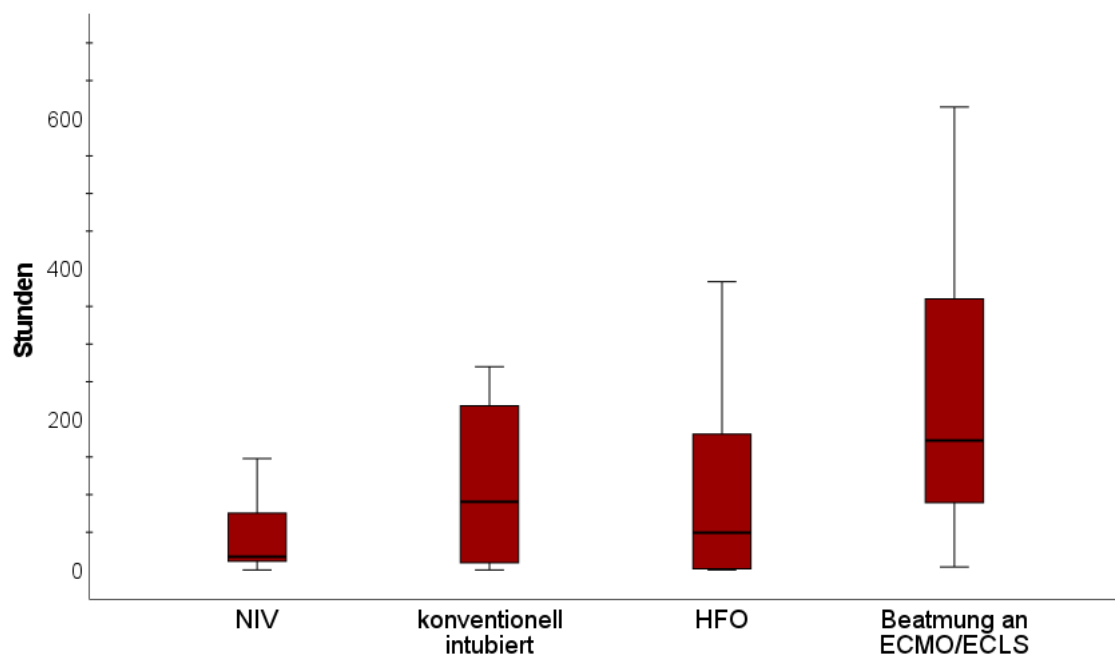


Abbildung 3: Vergleich der Dauer bezogen auf die verschiedenen Beatmungsmodi in Stunden

3.1.10 ECMO

Alle Patienten erhielten im Verlauf ihrer Erkrankung eine ECMO-Anlage. Bei 33,3 % der Patienten (n = 4) wurde diese in Form einer veno-venösen Kanülierung vorgenommen. Hingegen erhielten 58,3 % (n = 7) eine veno-arterielle Kanülierung. Während des Krankheitsverlaufs fand ein Wechsel von einer veno-venösen auf eine veno-arterielle ECMO bei einem Patienten statt.

Tabelle 10: Übersicht der angewandten ECMO-Kanülierungen

ECMO-Formen	Anzahl N	Relativer Anteil (%)
Veno-venös	4	33,3 %
Veno-arteriell	7	58,3 %
Beide Formen	1	8,3 %
Gesamt	12	100,0 %

3.2 Analyse des Zeitraumes zwischen der Erfüllung der ELSO-Kriterien und der ECMO-Anlage

In dieser Untersuchung wurde die ECMO-Indikation mit zwei oder mehr ELSO-Kriterien zu einem Zeitpunkt als erfüllt definiert. Bei allen Patienten konnte die ECMO-Indikation mit zwei oder mehr ELSO-Kriterien gestellt werden. Ab dem Zeitpunkt der Erfüllung der ELSO-Kriterien, ungeachtet der Beatmungsform, betrug die mittlere Dauer bis zur ECMO-Anlage 114,3 Stunden (SD: +/- 121,6). Der Median lag bei 88 Stunden mit einem Interquartilsabstand von 14,5 bis 206 Stunden. Es dauerte mindestens fünf Stunden bis zur ECMO-Anlage. Das Maximum lag hier bei 351 Stunden.

Tabelle 11: Beatmungsdauer vom Zeitpunkt der Erfüllung zweier oder mehr ELSO-Kriterien bis zur ECMO-Anlage

	Stunden bis ECMO-Anlage
Median	88
(IQR)	(14,5; 206)
Mittelwert	114,3
(+/- SD)	(+/- 121,6)
Minimum	5
Maximum	351

3.2.1 Erfüllung während der nicht-invasiven Beatmung

Während der nicht-invasiven Beatmung wurden bei keinem Patienten (n = 12) zwei oder mehr ELSO-Kriterien zu einem Zeitpunkt während des Beobachtungszeitraums erfüllt.

3.2.2 Erfüllung während der konventionellen Beatmung

Im Beobachtungszeitraum während der konventionellen Beatmung wurden zwei oder mehr ELSO-Kriterien bei insgesamt 41,67 % (n = 5) der Gesamtkohorte erfüllt. Im Mittel wurden die Kriterien für 4,6 Stunden erfüllt. Die Standardabweichung lag bei 2,07 Stunden, das Maximum bei sechs Stunden und das Minimum bei einer Stunde.

Ab dem Zeitpunkt der Erfüllung der ELSO-Kriterien betrug die mittlere Dauer bis zu einem Moduswechsel 48,6 Stunden (SD: +/- 38,62). Der Median lag bei 44 Stunden mit einem Interquartilsabstand von 11,5 bis 88 Stunden. Es dauerte mindestens fünf Stunden bis ein Moduswechsel stattfand. Das Maximum lag hier bei 89 Stunden.

Der Mittelwert bis zur ECMO-Anlage seit der Erfüllung von zwei oder mehr ELSO-Kriterien lag bei 126,6 Stunden mit einer Standardabweichung von 131,13 Stunden. Der Median war bei 89 Stunden (IQR: 46-226). Die längste Dauer von Erfüllung der Kriterien bis zur tatsächlichen ECMO-Anlage lag bei 226 Stunden. Das Minimum lag bei fünf Stunden.

Tabelle 12: Dauer bis zum Wechsel von der konventionellen Beatmung zu einem anderen Beatmungsmodus bzw. zur ECMO-Anlage

	Stunden bis Moduswechsel	Stunden bis ECMO-Anlage
Median	44	89
(IQR)	(11,5; 88)	(46; 226)
Mittelwert	48,6	126,6
(+/- SD)	(+/- 38,62)	(+/- 131,13)
Minimum	5	5
Maximum	89	226

3.2.3 Erfüllung während der HFO

Während der HFO wurden bei 50 % der Patienten (n = 6) der Gesamtkohorte im Beobachtungszeitraum zwei oder mehr ELSO-Kriterien erfüllt. Der Mittelwert für die Erfüllung lag bei 10,17 Stunden (Standardabweichung: 11,25). Maximal wurden die Kriterien für 31 Stunden und minimal für eine halbe Stunde während der HFO erfüllt.

Vom Zeitpunkt der Erfüllung der ELSO-Kriterien bis zu einem Moduswechsel vergingen im Mittel 56,33 Stunden mit einer Standardabweichung von 92,34 Stunden. Der Median lag bei 18,5 Stunden mit einem Interquartilsabstand von 5,13 bis 98,13 Stunden. Die minimale Dauer bis zu einem Moduswechsel lag bei vier Stunden, wohingegen das Maximum bei 241 Stunden lag.

Bei Erfüllung von zwei oder mehr ELSO-Kriterien vergingen im Mittel 96,25 Stunden (SD: +/- 113,1) bis zu einer ECMO-Anlage. Der Median lag bei 40,75 Stunden mit einem Interquartilsabstand von 8,13 bis 240,63 Stunden. Die längste Dauer von Erfüllung der Kriterien bis zur tatsächlichen ECMO-Anlage lag bei 241 Stunden. Es dauerte jedoch mindestens 5,5 Stunden.

Tabelle 13: Dauer bis zum Wechsel von der HFO zu einem anderen Beatmungsmodus bzw. zur ECMO-Anlage

	Stunden bis Moduswechsel	Stunden bis ECMO-Anlage
Median	18,5	40,75
(IQR)	(5,13; 98,13)	(8,13; 240,63)
Mittelwert	56,33	96,25
(+/- SD)	(+/- 92,34)	(+/- 113,1)
Minimum	4	5,5
Maximum	241	241

Bei insgesamt 25 % (n = 3) des Gesamtpatientenkollektivs wurden zwei oder mehr ELSO-Kriterien zu einem Zeitpunkt sowohl bei der konventionellen Beatmung als auch bei der HFO erfüllt.

3.3 Univariate Analyse der Parameter

3.3.1 Wechsel der verschiedenen Beatmungsmodi

Über den Beobachtungszeitraum wurden bei den Patienten unterschiedliche Wechsel zwischen den verschiedenen Beatmungsformen vorgenommen und die Veränderung beziehungsweise Anpassungen der Parameter paO_2 , $paCO_2$, FiO_2 , PEEP, PIP, Horowitz, Oxygenierungsindex, MAP und pH untersucht. Hierfür wurde der durchschnittliche Wert jeweils sechs Stunden vor und nach einem Wechsel verwendet.

Der Wechsel 1 beschrieb die Umstellung von einer NIV zu einer invasiven Beatmung im Allgemeinen. Hierzu zählten die Beatmungsformen HFO und konventionell. 1.1 und 1.2 bezeichneten die Unterteilung des Wechsels 1 von der NIV zu einer konventionellen Beatmung beziehungsweise HFO. Die Umstellung einer konventionellen Beatmung auf eine HFO wurde als Wechsel 2 definiert. Folgte auf eine konventionelle Beatmung eine ECMO-Anlage wurde dies als Wechsel 3 titulierte. Die Beatmungsform blieb bei diesem Wechsel gleich. Die Eskalation von einer HFO zur ECMO-Anlage (weiter HFO beatmet oder konventionell) wurde durch den Wechsel 4 beschrieben. Dieser wurde in der Auswertung noch gesondert als 4.1 in Form einer konventionellen Beatmung analysiert. Der Wechsel 5 beschrieb den Fall, wenn während der Therapie mit ECMO der Beatmungsmodus von einer konventionellen Beatmung zur HFO gewechselt wurde oder umgekehrt.

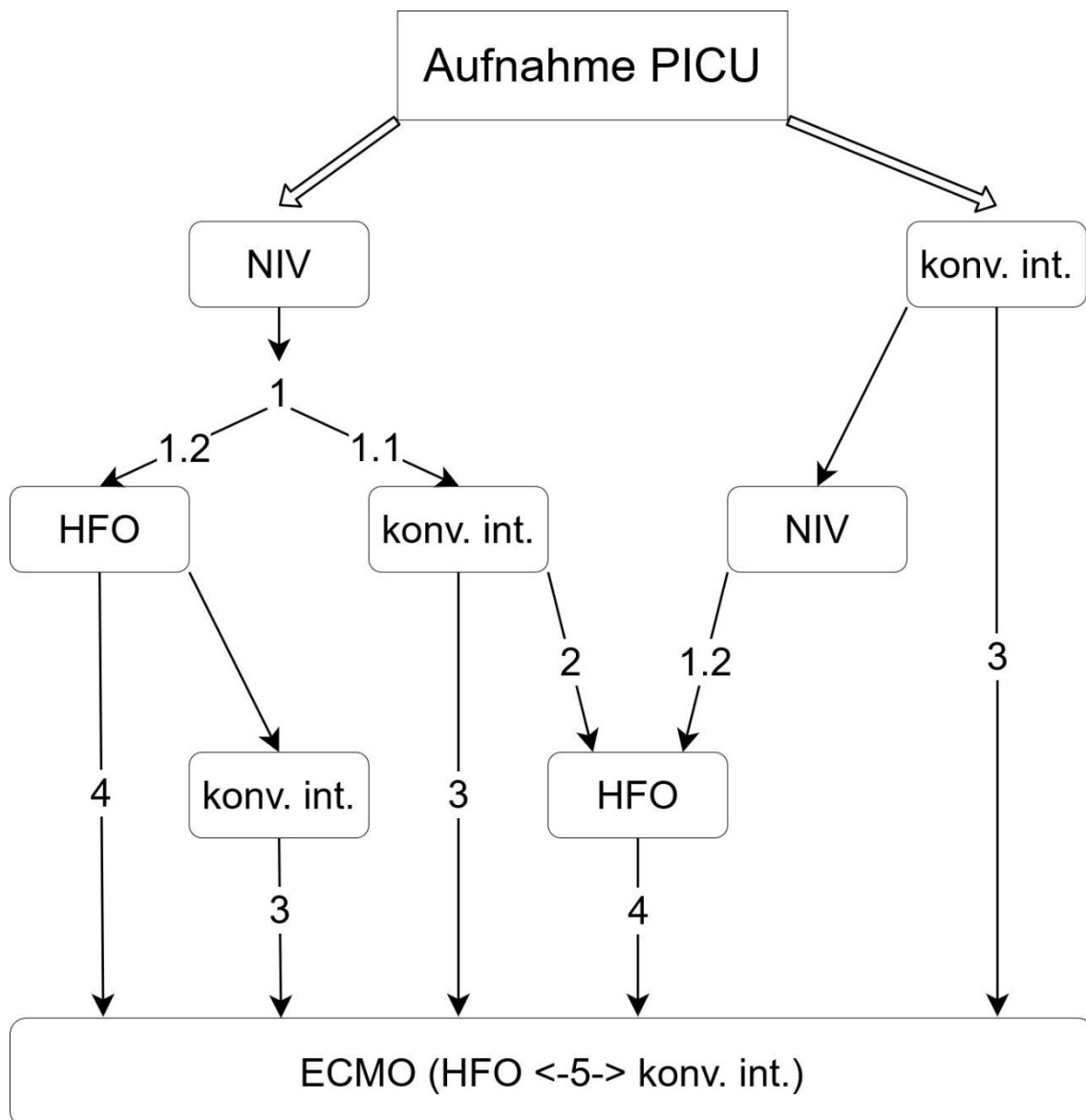


Abbildung 4: Übersicht der untersuchten Wechsel (1-5) zwischen den verschiedenen Beatmungsmodi

3.3.2 paO_2

Alle Wechsel zeigten keinen signifikanten Unterschied in Bezug auf den Sauerstoffpartialdruck. Die p-Werte lagen bei den jeweilig bezifferten Wechseln bei $p_1 = 0,055$, $p_{1.1} = 0,092$, $p_{1.2} = 0,111$, $p_2 = 0,459$, $p_3 = 0,333$, $p_4 = 0,216$, $p_{4.1} = 0,206$ und bei $p_5 = 0,432$ beziehungsweise 0,249.

Unter Heranziehen der Hedges' Korrektur von $g_1 = -0,73$ konnte der Wechsel 1 eine mittlere statistische Effektstärke beigemessen werden. Bei Wechsel 1.1 und

1.2 zeigte sich ein großer Effekt (Hedges' Korrektur: $g_{1.1} = -0,92$ und $g_{1.2} = -0,81$), jedoch bei Wechsel 2 und 3 keiner. Die Effektgrößen von Wechsel 4, 4.1 und 5 waren schwach (Hedges' Korrektur: $g_4 = -0,32$, $g_{4.1} = 0,41$, $g_5 = 0,30$). (Daten nicht dargestellt)

3.3.3 $paCO_2$

Die Wechsel 1 ($p_1 = 0,328$), 1.1 ($p_{1.1} = 0,48$) und 4.1 ($p_{4.1} = 0,422$) zeigten keine signifikanten Unterschiede bezüglich des $paCO_2$ und die Effektgrößen lagen bei $g < 0,2$. Auch bei den Wechseln 1.2, 2, 4 und 5 wurde kein signifikanter Unterschied festgestellt ($p_{1.2} = 0,311$, $p_2 = 0,251$, $p_4 = 0,232$, $p_5 = 0,096$ beziehungsweise 0,259) und der Effekt war schwach (Hedges' Korrektur: $g = 0,25-0,30$). (Daten nicht dargestellt)

Es konnte ein signifikanter Unterschied zwischen dem $paCO_2$ vor und nach dem Wechsel 3 festgestellt werden ($p_3 = 0,002$). Der Mittelwert lag vor dem Wechsel des Beatmungsmodus bei 72,17 mmHg, wohingegen nach dem Wechsel der Mittelwert 44,33 mmHg war. Somit lag die Differenz des Mittelwertes bei 27,93 mmHg des $paCO_2$ mit einem Konfidenzintervall (95 % - CI) von 14,18 bis 41,49 mmHg. Der statistische Effekt war hierbei groß (Hedges' Korrektur: $g_3 = 1,97$).

Folglich konnte eine Verbesserung des Parameters $paCO_2$ durch die Anlage einer ECMO unter konventioneller Beatmung identifiziert und positiv für eine lungenprotektive Beatmung gewertet werden.

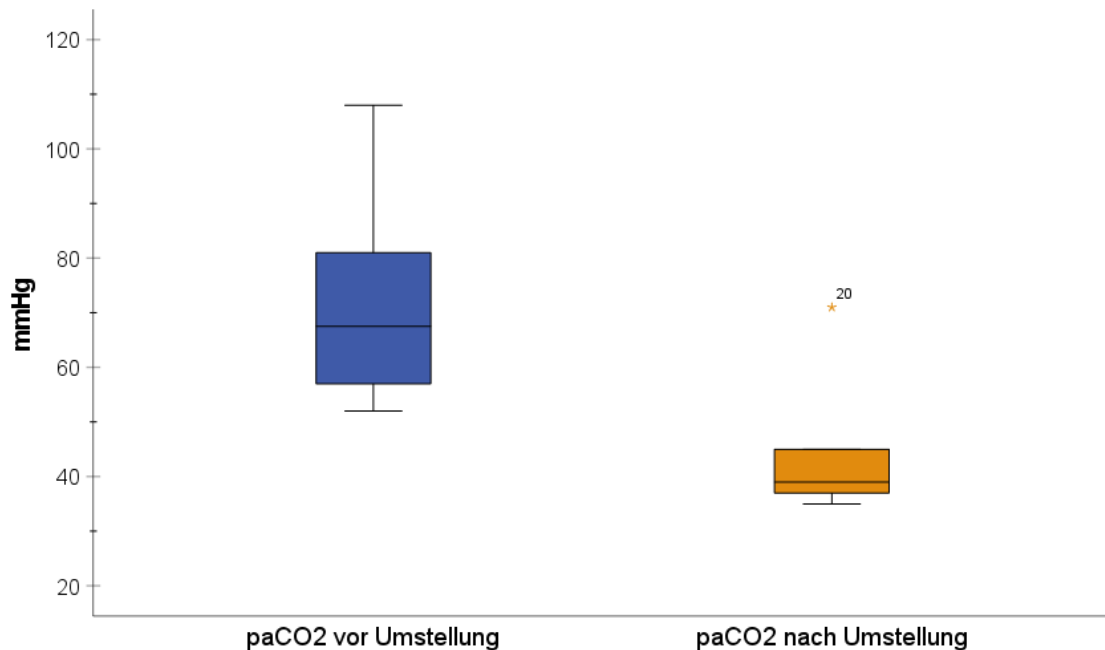


Abbildung 5: Vergleich des paCO_2 vor und nach der Umstellung mit ECMO-Anlage bei konventioneller Beatmung (Wechsel 3). Es zeigte sich ein signifikanter Unterschied der Mittelwerte in Bezug auf den paCO_2 ($p_3 = 0,002$). Die Anlage einer ECMO konnte daher positiv bezogen auf den paCO_2 für eine lungenprotektive Beatmung gewertet werden.

3.3.4 FiO_2

Der Vergleich des FiO_2 vor und nach einer Umstellung auf einen anderen Beatmungsmodus ergab keine signifikanten Unterschiede. Die p-Werte lagen bei den Wechseln bei: $p_1 = 0,14$, $p_{1.1} = 0,464$, $p_{1.2} = 0,095$, $p_2 = 0,121$, $p_3 = 0,32$, $p_4 = 0,259$, $p_{4.1} = 0,274$, $p_5 = 0,352$ beziehungsweise 0,284. Auch die Effektgrößen lagen unter 0,2 oder sind nur schwach aussagekräftig. Eine Ausnahme stellt der Wechsel 1.2 dar, welcher einen großen Effekt hatte (Hedges' Korrektur: $g_{1.2} = -0,90$). (Daten nicht dargestellt)

3.3.5 PEEP

Der Wechsel 1.1 zeigte einen signifikanten Unterschied bezogen auf den PEEP vor und nach der Umstellung des Beatmungsmodus ($p_{1.1} = 0,002$). Hierbei lag der Mittelwert vor dem Wechsel bei 8,14 cmH_2O und nach dem Wechsel bei 11 cmH_2O . Es konnte eine Erhöhung des Mittelwerts in Bezug auf den positiven endexpiratorischen Druck um 2,86 cmH_2O (95 % - CI: 1,31 bis 4,41 cmH_2O)

festgestellt werden. Ebenso wurde nach Verwendung der Hedges' Korrektur ein großer statistischer Effekt mit $g_{1.1} = 1,6$ ausgewertet.

Diese Erhöhung des PEEP lag im Bereich der von der PALICC empfohlenen Einstellungen für eine lungenprotektive Beatmung. Daher konnte dieser Wechsel positiv für eine lungenprotektive Beatmung gewertet werden.

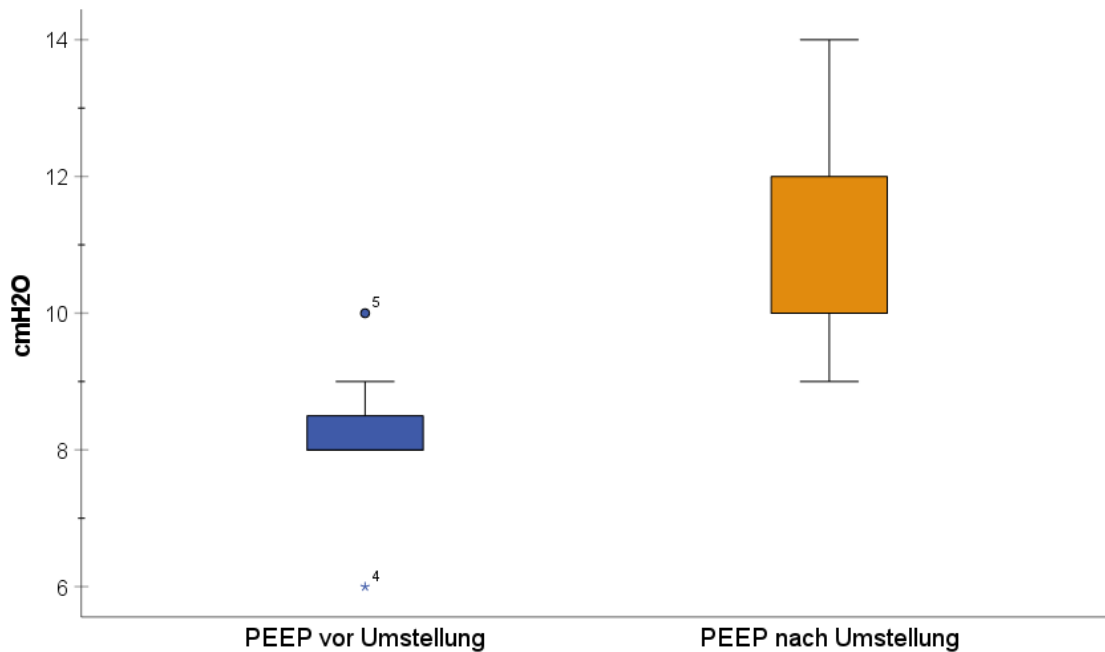


Abbildung 6: Vergleich des positiven endexpiratorischen Drucks beim Wechsel von einer NIV zur konventionellen Beatmung (Wechsel 1.1). Hier zeigte sich ein signifikanter Unterschied der Mittelwerte in Bezug auf den PEEP von vor dem Wechsel zu nach dem Wechsel ($p_{1.1} = 0,002$). Der Wechsel konnte daher als positive Veränderung in Bezug auf den PEEP für eine lungenprotektive Beatmung gewertet werden.

Der Wechsel 3 war mit $p_3 = 0,45$ nicht statistisch signifikant und zeigte keinen Effekt. Dennoch lag der PEEP vor und nach dem Wechsel durchschnittlich im lungenprotektiven Bereich bei 10,83 cmH₂O bzw. 10,67 cmH₂O. (Daten nicht dargestellt)

3.3.6 PIP

Es zeigte sich ein hoch signifikanter Unterschied der Mittelwerte des PIP in Bezug auf den Wechsel 1.1 ($p_{1.1} < 0,001$). Der Mittelwert betrug vor dem Wechsel 17,5 cmH₂O, wohingegen nach dem Wechsel ein Mittelwert von 31,5 cmH₂O

festgestellt werden konnte. Im Mittel kam somit eine Erhöhung von 6,0 cmH₂O zur Darstellung (95 % - CI: 9,88 bis 18,26 cmH₂O). Unter Heranziehen der Hedges' Korrektur von $g_{1.1} = -2,91$ konnte diesem Wechsel eine große statistische Effektstärke beigemessen werden.

Folglich konnte die Erhöhung des PIP durch den Wechsel von einer nicht-invasiven Beatmung auf eine konventionelle Beatmung negativ für eine lungenprotektive Beatmung gewertet werden.

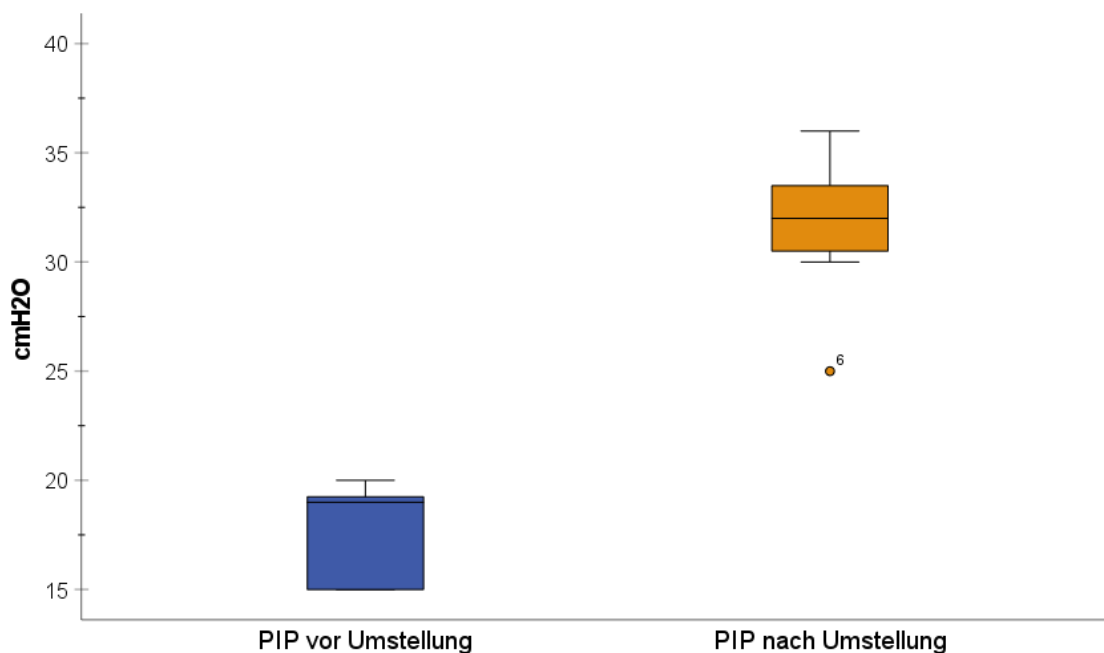


Abbildung 7: Vergleich des PIP vor und nach der Umstellung des Beatmungsmodus von NIV auf konventionelle Beatmung (Wechsel 1.1). Es zeigte sich ein hoch signifikanter Unterschied der Mittelwerte bezogen auf den PIP ($p_{1.1} < 0,001$). Im Mittel konnten nach der Umstellung deutlich erhöhte Werte festgestellt werden. Der Wechsel konnte daher negativ für eine lungenprotektive Beatmung gewertet werden.

Nicht signifikant war der Wechsel 3 ($p_3 = 0,059$). Hierbei lag der Mittelwert vor Umstellung bei 28,8 cmH₂O, danach bei 22,8 cmH₂O. Die statistische Effektgröße war ebenfalls groß ($g_3 = 0,80$). (Daten nicht dargestellt)

3.3.7 Driving Pressure (Δp)

3.3.7.1 Mittlerer Driving Pressure bei Wechsel der Beatmungsmodi

Es zeigte sich ein hoch signifikanter Unterschied der Mittelwerte des Driving Pressure in Bezug auf den Wechsel 1.1 ($p_{1.1} < 0,001$). Hierbei lag der Mittelwert vor dem Wechsel bei 9,43 cmH₂O und nach dem Wechsel bei 20,57 cmH₂O. Es konnte eine Erhöhung des Mittelwerts in Bezug auf den Driving Pressure um 11,14 cmH₂O (95 % - CI: 7,62 bis 14,66 cmH₂O) festgestellt werden. Ebenso wurde nach Verwendung der Hedges' Korrektur ein großer statistischer Effekt mit $g_{1.1} = -2,74$ ausgewertet.

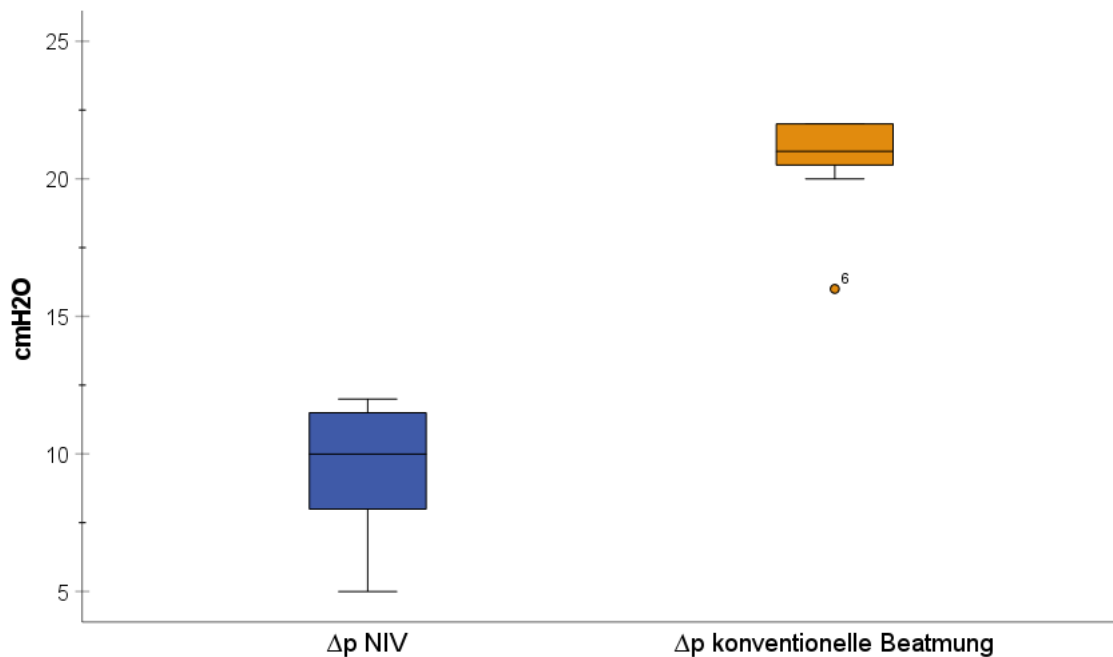


Abbildung 8: Vergleich des Driving Pressure beim Wechsel von einer NIV zur konventionellen Beatmung (Wechsel 1.1). Hier zeigte sich ein hoch signifikanter Unterschied der Mittelwerte in Bezug auf den Driving Pressure von vor dem Wechsel zu nach dem Wechsel ($p_{1.1} < 0,001$). Der Wechsel konnte daher negativ für eine lungenprotektive Beatmung gewertet werden.

Der Vergleich des Driving Pressure vor und nach der Umstellung mit ECMO-Anlage bei konventioneller Beatmung (Wechsel 3) zeigte keinen signifikanten Unterschied der Mittelwerte ($p_3 = 0,131$). Hierbei lag der Mittelwert vor Umstellung bei 17,8 cmH₂O, danach bei 12 cmH₂O. Die statistische Effektgröße war groß ($g_3 = 0,77$). Der deutlich reduzierte Driving Pressure während der

ECMO-Therapie konnte als positiv für eine lungenprotektive Beatmung gewertet werden. (Daten nicht dargestellt)

3.3.7.2 Maximaler Driving Pressure während verschiedener

Beatmungsmodi

Der Vergleich der Mittelwerte des maximalen Driving Pressures (Δp) während der NIV und der konventionellen Beatmung ergab einen hoch signifikanten Unterschied ($p < 0,001$). Der Mittelwert betrug während der NIV 9,67 cmH₂O, wohingegen ein Mittelwert von 25,8 cmH₂O während der konventionellen Beatmung festgestellt werden konnte. Der maximale Driving Pressure erhöhte sich im Mittel um 16,11 cmH₂O (95 % - CI: 11,17 bis 21,06 cmH₂O). Unter Verwendung der Hedges' Korrektur konnte diesem Vergleich ein großer statistischer Effekt mit $g = -2,39$ beigemessen werden.

Während der konventionellen Beatmung und nach ECMO-Anlage zeigte sich hinsichtlich des maximalen Driving Pressures auch ein signifikanter Unterschied ($p = 0,035$). Der Mittelwert des maximalen Driving Pressure lag während der ECMO-Therapie bei 20,7 cmH₂O. Der maximale Driving Pressure erniedrigte sich im Mittel um 5,1 cmH₂O (95 % - CI: 0,46 bis 9,74 cmH₂O). Dies entsprach einem mittleren statistischen Effekt mit $g = 0,75$.

Der maximale Driving Pressure erreichte im Durchschnitt sowohl während der konventionellen Beatmung als auch während der ECMO-Therapie nicht lungenprotektive Werte. Lediglich während der NIV überstieg der durchschnittliche maximale Driving Pressure nicht die Grenze von 15 cmH₂O.

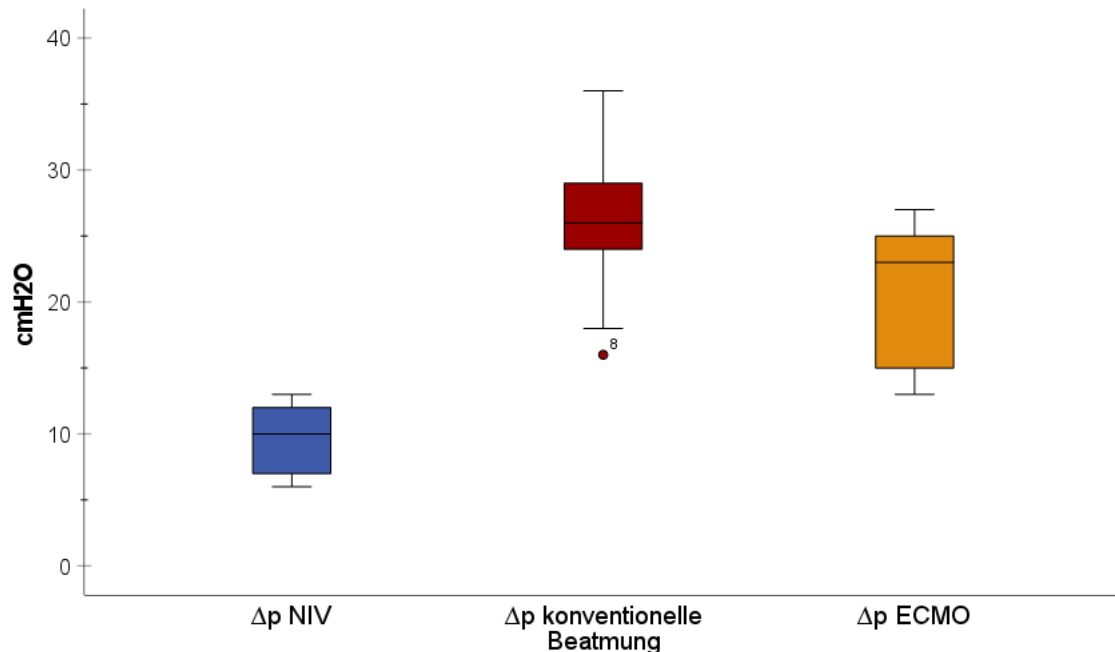


Abbildung 9: Vergleich des maximalen Driving Pressures während der NIV, der konventionellen Beatmung und der ECMO. Es zeigte sich ein hoch signifikanter Unterschied der Mittelwerte beim Vergleich während der NIV und der konventionellen Beatmung bezogen auf den Driving Pressure ($p < 0,001$). Der Vergleich des maximalen Driving Pressures während der konventionellen Beatmung und nach ECMO-Anlage zeigte ebenso einen signifikanten Unterschied der Mittelwerte ($p = 0,035$).

3.3.8 Horovitz

Der Vergleich der Horovitz-Quotienten vor und nach den Wechseln 1 ($p_1 = 0,092$), 1.1 ($p_{1.1} = 0,117$) und 1.2 ($p_{1.2} = 0,249$) ergab keine signifikanten Unterschiede. Der Effekt war jeweils schwach (Hedges' Korrektur: $g_1 = -0,46$, $g_{1.1} = -0,47$, $g_{1.2} = -0,38$). (Daten nicht dargestellt)

3.3.9 Oxygenierungsindex

Es ergab sich keine signifikante Veränderung bezogen auf den Oxygenierungsindex bei den Wechseln 2, 3, 4 und 4.1. Die p-Werte lagen hier bei $p_2 = 0,093$, $p_3 = 0,469$, $p_4 = 0,87$, $p_{4.1} = 0,172$. Die Effekstärken bei den Wechseln 2 (Hedges' Korrektur: $g_2 = -0,53$), 4 (Hedges' Korrektur: $g_4 = 0,6$) und 4.1 (Hedges' Korrektur: $g_{4.1} = 0,5$) waren statistisch mittel. Der Wechsel 3 hatte keinen Effekt. (Daten nicht dargestellt)

3.3.10 MAP

Der Wechsel 1 zeigte einen hoch signifikanten Unterschied der Mittelwerte vor und nach der Umstellung ($p_1 < 0,001$). Der Mittelwert lag vor dem Wechsel bei 10,48 cmH₂O und nach dem Wechsel bei 19,8 cmH₂O. Der mittlere Atemwegsdruck erhöhte sich im Mittel um 9,32 cmH₂O (95 % - CI: 5,45 bis 13,18 cmH₂O).

Trotz der Erhöhung des MAP, lag dieser auch nach dem Wechsel noch im Bereich einer lungenprotektiven Beatmung.

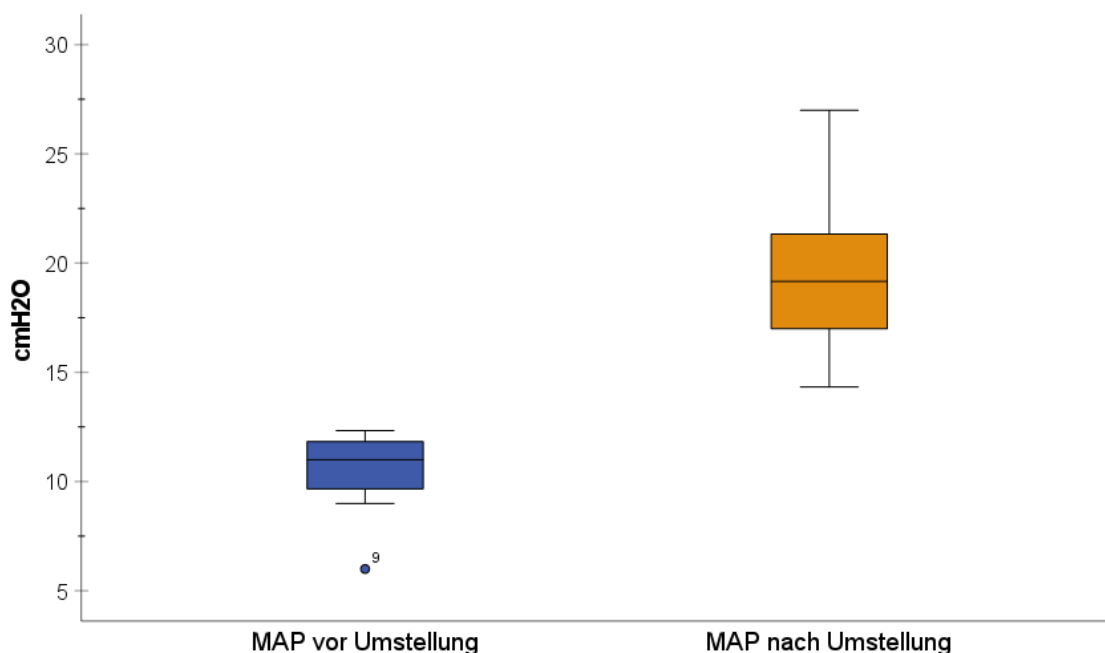


Abbildung 10: Vergleich des mittleren Atemwegsdrucks vor und nach dem Wechsel von einer nicht-invasiven Beatmung auf eine invasive Beatmung (Wechsel 1). Es zeigte sich ein hoch signifikanter Unterschied der Mittelwerte in Bezug auf den MAP ($p_1 < 0,001$). Der MAP lag auch nach dem Wechsel noch im lungenprotektiven Bereich.

Ebenso konnte ein hoch signifikanter Unterschied in Bezug auf die Mittelwerte des MAP beim Wechsel 1.1 festgestellt werden ($p_{1.1} < 0,001$). Es zeigte sich ein Mittelwert von 11,26 cmH₂O vor der Umstellung und 17,86 cmH₂O nach der Umstellung des Beatmungsmodus (95 % - CI: 4,41 bis 8,78 cmH₂O). Im Mittel erhöhte sich der MAP um 6,6 cmH₂O.

Die Wechsel 1 und 1.1 zeigten einen großen Effekt nach Heranziehen der Hedges' Korrektur ($g_1 = 1,65$, $g_{1.1} = -2,62$)

Daher konnte durch den Wechsel von einer nicht-invasiven Beatmung auf eine konventionelle Beatmung eine Erhöhung des MAP identifiziert werden. Der erhöhte MAP lag weiterhin im Bereich einer lungenprotektiven Beatmung.

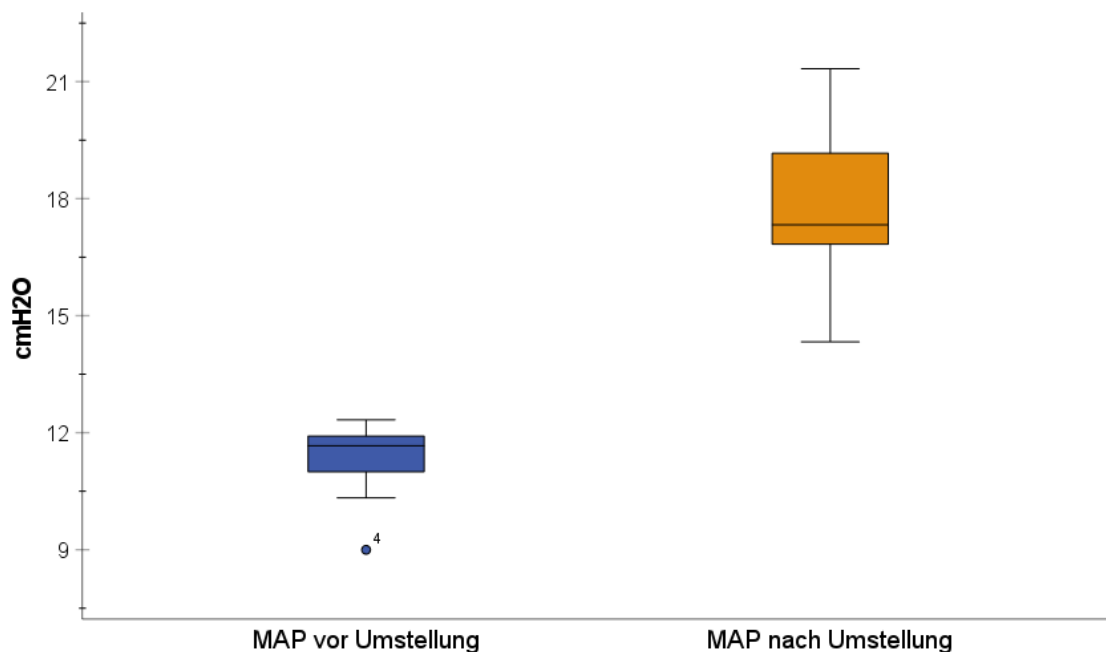


Abbildung 11: Vergleich des mittleren Atemwegdrucks vor und nach der Umstellung von einer nicht-invasiven Beatmung auf eine konventionelle Beatmung (Wechsel 1.1). Es zeigte sich ein hoch signifikanter Unterschied der Mittelwerte in Bezug auf den MAP ($p_{1.1} < 0,001$). Der MAP lag auch nach dem Wechsel noch im Bereich einer lungenprotektiven Beatmung.

Bei den Wechseln 1.2 ($p_{1.2} = 0,018$) und 2 ($p_2 = 0,001$) zeigte sich eine signifikante Erhöhung des MAP. Beim Wechsel 1.2 konnte ein Mittelwert von 8,67 cmH₂O vor und 24,3 cmH₂O nach der Umstellung festgestellt werden. Die Differenz des Mittelwertes betrug 15,67 cmH₂O (95 % - CI: 2,42 bis 28,92 cmH₂O). Der Mittelwert vor dem Wechsel 2 betrug 18,76 cmH₂O und danach 24,86 cmH₂O. Die Erhöhung ergab eine Differenz des Mittelwertes von 6,1 cmH₂O (95 % - CI: 3,08 bis 9,11 cmH₂O).

Auch bei diesen beiden Wechseln wurde eine MAP-Erhöhung identifiziert. Der MAP lag weiterhin im Bereich einer lungenprotektiven Beatmung.

Die Wechsel 1.2 und 2 zeigten beide einen großen Effekt nach Heranziehen der Hedges' Korrektur. Die Werte lagen hier bei, $g_{1.2} = -2,34$ und $g_2 = -1,75$.

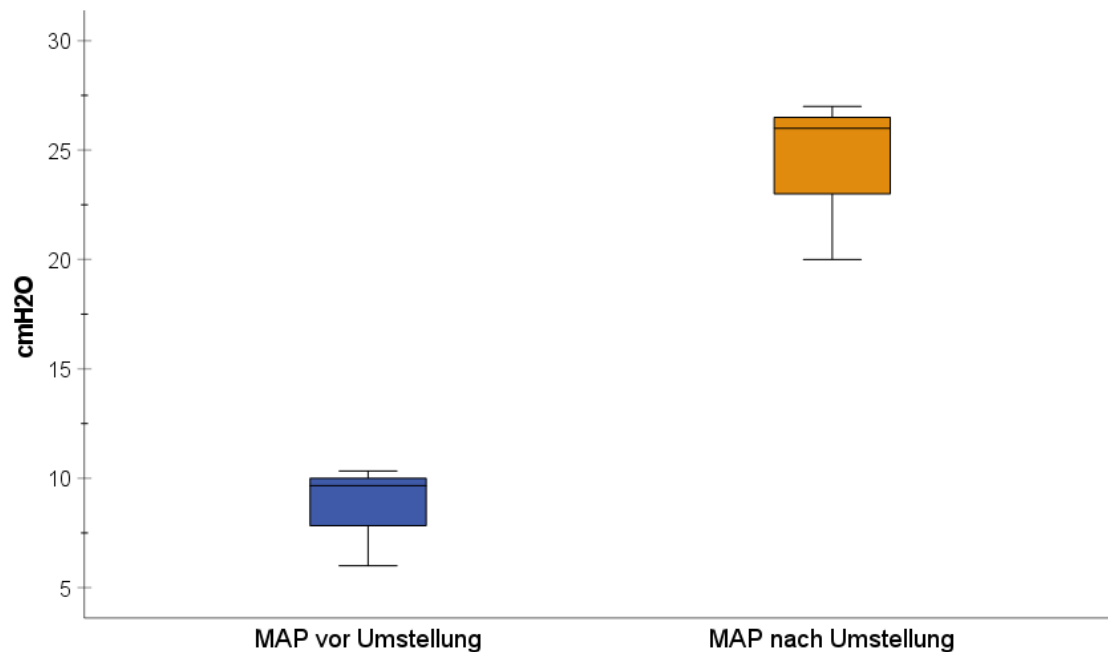


Abbildung 12: Vergleich des mittleren Atemwegdrucks vor und nach dem Wechsel von einer nicht-invasiven Beatmung auf eine HFO (Wechsel 1.2). Es zeigte sich ein signifikanter Unterschied der Mittelwerte in Bezug auf den MAP ($p_{1.2} = 0,018$). Der MAP war lag auch nach dem Wechsel im Bereich einer lungenprotektiven Beatmung.

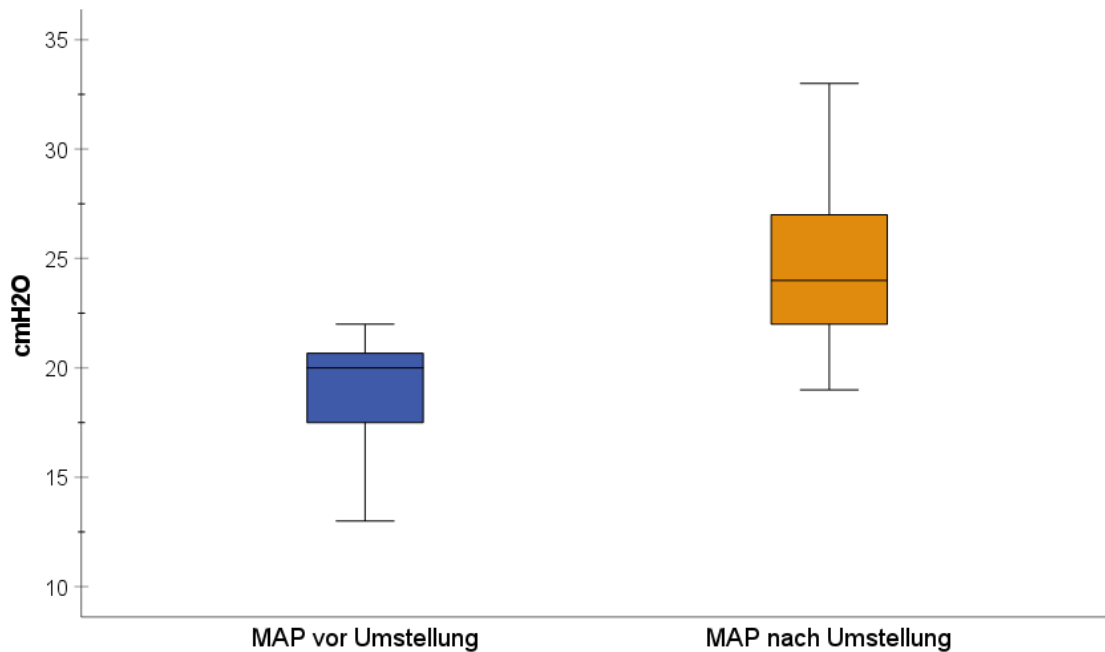


Abbildung 13: Vergleich des mittleren Atemwegdrucks vor und nach der Umstellung von einer konventionellen Beatmung auf eine HFO (Wechsel 2). Es zeigte sich ein signifikanter Unterschied der Mittelwerte in Bezug auf den MAP ($p_2 = 0,001$). Der MAP lag weiterhin im lungenprotektiven Bereich.

Der Wechsel 3 zeigte bezüglich der Veränderung des MAP keinen signifikanten Unterschied ($p_3 = 0,425$). Hierbei lag der Mittelwert des MAP vor Umstellung bei 13,94 cmH₂O, danach bei 14,56 cmH₂O. Ebenso konnte kein statistischer Effekt (Hedges' Korrektur: $g_3 = -0,08$) festgestellt werden. (Daten nicht dargestellt)

Es konnte ein signifikanter Unterschied bei den Wechseln 4 ($p_4 = 0,013$) und 4.1 ($p_{4.1} = 0,015$) festgestellt werden. Bei diesen Wechseln verbesserten sich jedoch die mittleren Atemwegsdrücke. Der Mittelwert des Wechsels 4 lag vor der Umstellung bei 23,83 cmH₂O und nach der Umstellung bei 18,83 cmH₂O. Die Differenz des Mittelwertes ergab 5 cmH₂O (95 % - CI: 0,88 bis 9,12 cmH₂O). Vor dem Wechsel 4.1 konnte ein Mittelwert von 25 cmH₂O festgestellt werden. Im Anschluss an den Wechsel betrug dieser 18,25 cmH₂O. Der mittlere Atemwegsdruck konnte somit im Mittel um 6,75 cmH₂O reduziert werden (95 % - CI: 1,37 bis 12,23 cmH₂O). Bei beiden Wechseln wurde eine große statistische Effektgröße (Hedges' Korrektur: $g_4 = 1,18$, $g_{4.1} = 1,70$) belegt.

Folglich konnte eine Reduktion des Parameters MAP durch die Anlage einer ECMO unter HFO oder mit einem Wechsel auf eine konventionelle Beatmung festgestellt werden. Diese konnte positiv für eine lungenprotektive Beatmung gewertet werden.

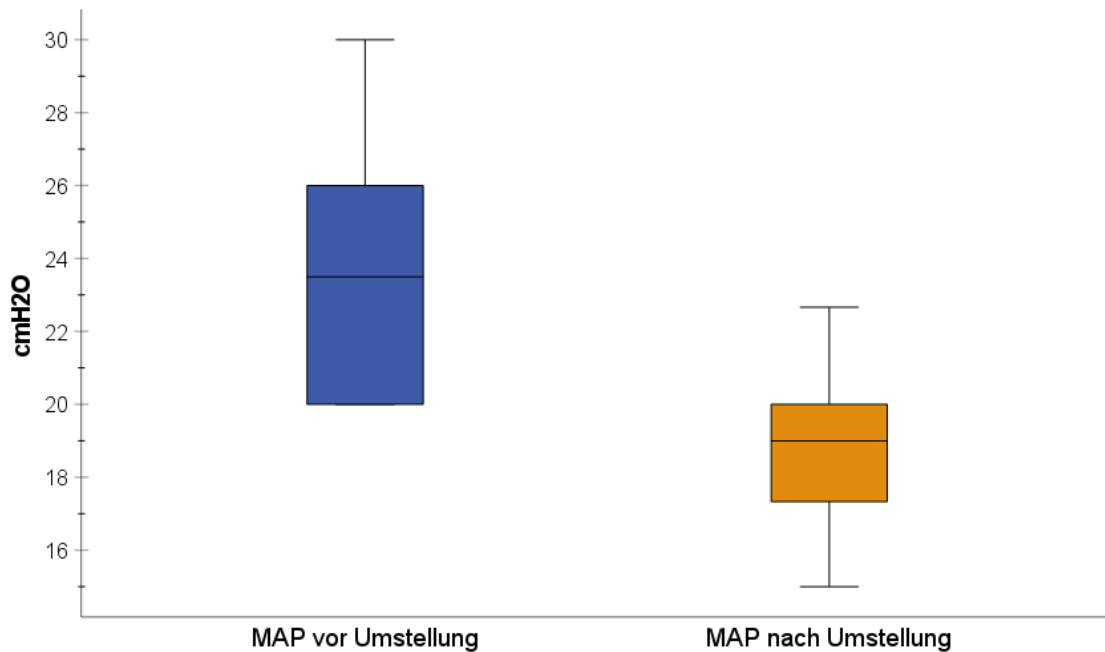


Abbildung 14: Vergleich des mittleren Atemwegdrucks vor und nach der Anlage einer ECMO unter HFO oder mit Wechsel auf eine konventionelle Beatmung (Wechsel 4). Es zeigte sich ein signifikanter Unterschied der Mittelwerte bezogen auf den MAP ($p_4 = 0,013$). Die ECMO-Anlage konnte daher als positiv in Bezug auf den MAP für eine lungenprotektive Beatmung gewertet werden.

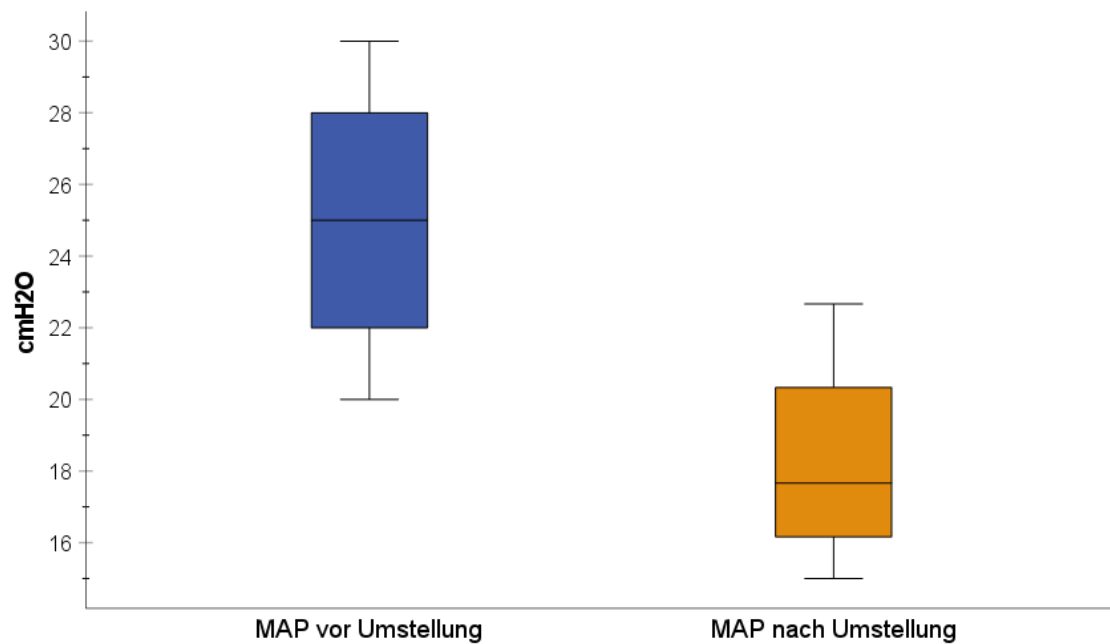


Abbildung 15: Vergleich des mittleren Atemwegdrucks vor und nach der Umstellung mit ECMO-Anlage bei konventioneller Beatmung (Wechsel 4.1). Es zeigte sich ein signifikanter Unterschied der Mittelwerte in Bezug auf den MAP ($p_{4.1} = 0,015$). Die Anlage einer ECMO konnte daher positiv bezogen auf den MAP für eine lungenprotektive Beatmung gewertet werden.

Bei dem Wechsel 5 zeigte sich hinsichtlich des Wechsels von einer konventionellen Beatmung auf eine HFO während einer ECMO-Therapie kein signifikanter Unterschied ($p_5 = 0,109$). Der statistische Effekt war mittel (Hedges' Korrektur: $g_5 = -0,59$). Dahingegen zeigte der Moduswechsel von HFO zur konventionellen Beatmung einen signifikanten Unterschied ($p_5 = 0,029$). Der Mittelwert des Wechsels lag vor der Umstellung bei 21 cmH₂O und nach der Umstellung bei 16,27 cmH₂O. Der mittlere Atemwegsdruck konnte somit im Mittel um 4,73 cmH₂O reduziert werden (95 % - CI: -0,25 bis 9,71 cmH₂O). Die Effektstärke war nach Heranziehen der Hedges' Korrektur mit $g_5 = 1,07$ groß.

Daher konnte eine Reduktion des MAP durch den Wechsel von einer HFO zur konventionellen Beatmung, während einer ECMO-Therapie als positiv für die lungenprotektive Beatmung gewertet werden.

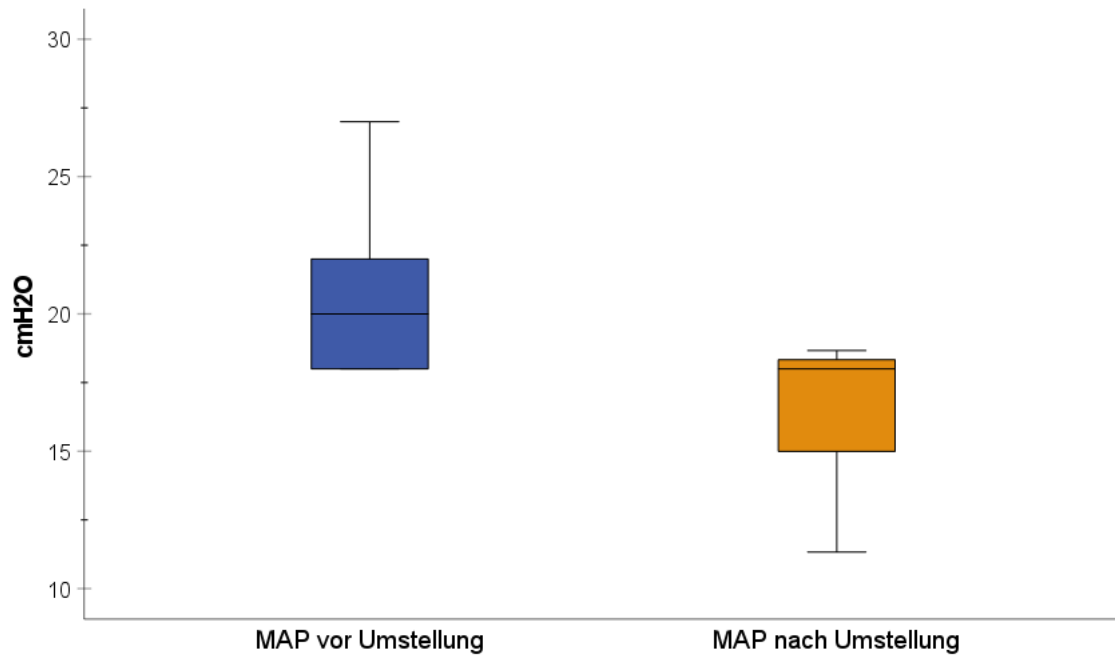


Abbildung 16: Vergleich des mittleren Atemwegdrucks vor und nach der Umstellung während der ECMO-Therapie von einer HFO zu konventioneller Beatmung (Wechsel 5). Es zeigte sich ein signifikanter Unterschied der Mittelwerte in Bezug auf den MAP ($p_5 = 0,029$). Der Beatmungsmoduswechsel konnte daher positiv bezogen auf den MAP für eine lungenprotektive Beatmung gewertet werden.

3.3.11 pH

Die Veränderungen der pH-Werte ergab bei den Wechseln 1 ($p_1 = 0,424$), 1.1 ($p_{1.1} = 0,406$), 1.2 ($p_{1.2} = 0,23$), 2 ($p_2 = 0,416$), 4 ($p_4 = 0,157$), 4.1 ($p_{4.1} = 0,475$) und 5 ($p_5 = 0,128$ beziehungsweise $0,423$) keine signifikanten Unterschiede. Der Effekt war bei diesen Wechseln schwach oder nicht vorhanden. (Daten nicht dargestellt.)

Einen hoch signifikanten Unterschied gab es bei Wechsel 3 ($p_3 < 0,001$). Der Mittelwert lag vor der ECMO-Anlage bei einem pH-Wert von 7,24, nach der Anlage bei 7,43. Es konnte eine Mittelwert-Erhöhung des pH-Wertes um 0,19 festgestellt werden (95 % - CI: -0,25 bis 1,25). Die Hedges' Korrektur lag bei $g_3 = -2,89$. Die statistische Effektstärke war bei diesem Wechsel groß.

Folglich konnte ein Anstieg und damit eine Verbesserung des pH-Wertes durch die Anlage einer ECMO bei konventioneller Beatmung identifiziert werden, welcher positiv für eine lungenprotektive Beatmung gewertet werden konnte.

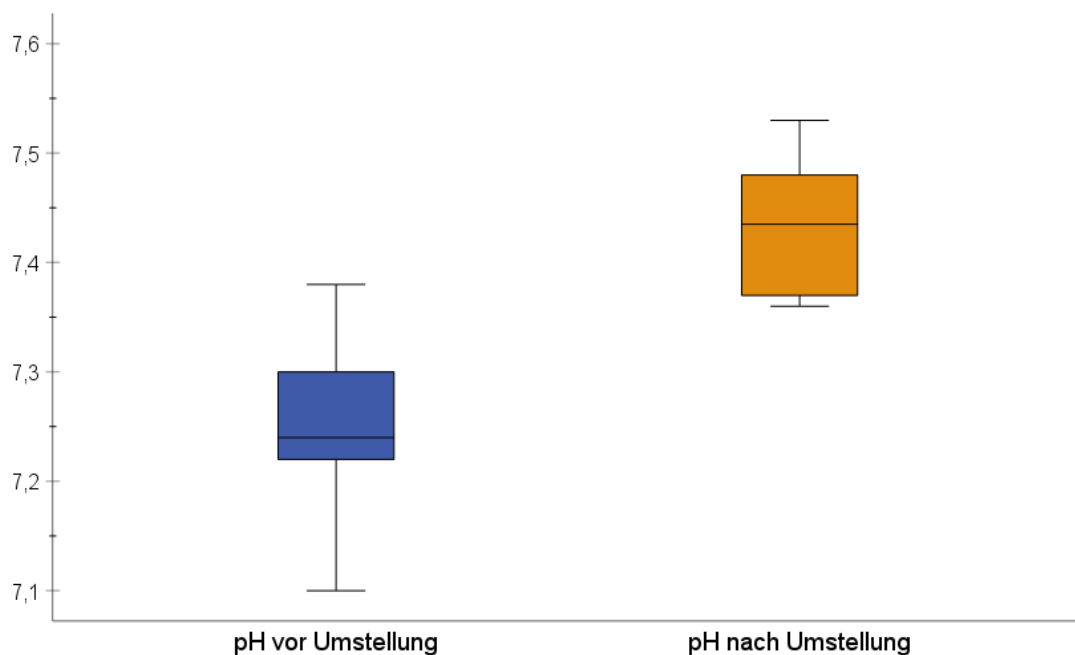


Abbildung 17: Vergleich des pH-Wertes vor und nach der Umstellung mit ECMO-Anlage bei konventioneller Beatmung (Wechsel 3). Es zeigte sich ein hoch signifikanter Unterschied der Mittelwerte bezogen auf den pH-Wert ($p_3 < 0,001$). Die ECMO-Anlage konnte daher positiv in Bezug auf den pH-Wert und für eine lungenprotektive Beatmung gewertet werden.

3.3.12 Zusammenfassung der signifikanten Unterschiede bei den Wechseln

Anhand der Ergebnisse konnte gezeigt werden, dass der Wechsel von einer nicht-invasiven Beatmung auf eine konventionelle Beatmung bezogen auf den PIP und Driving Pressure negativ gewertet wurde. In Bezug auf den PEEP wurde dieser Wechsel positiv gewertet.

Es zeigte sich, dass die Anlage einer ECMO unter konventioneller Beatmung positiv für eine lungenprotektive Beatmung in Bezug auf das paCO_2 und den pH-Wert gewertet werden konnte.

Die Anlage einer ECMO unter HFO mit und ohne einen Wechsel auf eine konventionelle Beatmung zeigte sich ebenfalls positiv für eine lungenprotektive Beatmung bezogen auf den MAP.

Zusätzlich zeigte sich der Wechsel von einer HFO auf eine konventionelle Beatmung während der Durchführung einer ECMO-Therapie positiv in Bezug auf den MAP. Somit konnte dieser ebenfalls positiv für eine lungenprotektive Beatmung gewertet werden.

Der MAP lag ungeachtet des Beatmungsmodus oder eines -wechsels im Bereich einer lungenprotektiven Beatmung.

Tabelle 14: Zusammenfassung der Parameter in Bezug auf die verschiedenen Wechsel der Beatmungsformen sowie deren korrelierender statistischer Signifikanzen

Wechsel	1/1.1/1.2	2	3	4/4.1	5
paO ₂	p=0,055 p=0,092 p=0,111	p=0,459	p=0,333	p=0,216 p=0,206	p=0,432/0,249
paCO ₂	p=0,328 p=0,48 p=0,311	p=0,251	p=0,002	p=0,251 p=0,422	p=0,096/0,259
FiO ₂	p=0,14 p=0,464 p=0,095	p=0,121	p=0,32	p=0,259 p=0,274	p=0,35/20,284
PEEP	- p=0,002 -	-	p=0,45	- -	-
PIP	- p<0,001 -	-	p=0,059	- -	-
Driving Pressure	- p<0,001 -	-	p=0,131	-	-
Horovitz	p=0,092 p=0,117 p=0,249	-	-	- -	-
Oxygenierungsindex	- - -	p=0,093	p=0,469	p=0,087 p=0,172	-
MAP	p<0,001 p<0,001 p=0,018	p=0,001	p=0,425	p=0,013 p=0,015	p=0,109/0,029
pH	p=0,424 p=0,406 p=0,23	p=0,416	p<0,001	p=0,157 p=0,475	p=0,128/0,423

4 Diskussion

Ziel der vorliegenden Dissertation war es, die Umsetzung der pARDS- und ELSO-Leitlinien in unserer Patientenkohorte zu analysieren. Ebenso wurde untersucht, in welchem Beatmungsmodus zwei oder mehr ELSO-Kriterien für die Anlage einer ECMO erfüllt waren und wie lange die Dauer bis zur tatsächlichen ECMO-Anlage betrug.

Zusätzlich sollten die Beatmungsparameter sowie die klinischen Daten in Bezug auf einen Wechsel der Beatmungsmodi geprüft werden und eine Evaluation bezogen auf die physiologischen und beatmungsassoziierten Parameter erfolgen. Hierdurch sollte zudem eine damit verbundenen klinisch-therapeutischen Relevanz für zukünftige Patienten abgeleitet werden.

Es wurden sechs Fragestellungen hierfür formuliert.

4.1 Beantwortung und Diskussion der Fragestellungen

4.1.1 Frage 1: *Kann nach Etablierung einer ECMO-Therapie eine signifikante Verbesserung der physiologischen sowie beatmungsassoziierten Parameter festgestellt werden?*

Es konnte anhand unserer Daten gezeigt werden, dass die Anlage einer ECMO unter konventioneller Beatmung eine statistisch signifikante Verbesserung in Bezug auf die Parameter $p_a\text{CO}_2$ ($p_3 = 0,002$) und pH-Wert ($p_3 < 0,001$) nach sich zog und somit positiv für eine lungenprotektive Beatmung gewertet werden konnte. Bei der Anlage einer ECMO unter HFO mit und ohne einen Wechsel auf eine konventionelle Beatmung ($p_4 = 0,013$) sowie beim Wechsel von einer HFO auf eine konventionelle Beatmung während der Durchführung einer ECMO-Therapie ($p_{4.1} = 0,015$) konnte ebenfalls eine statistisch signifikante Verbesserung bezogen auf den MAP festgestellt werden. Diese konnten ebenfalls als positiv für eine lungenprotektive Beatmung gewertet werden.

Als lungenprotektiv wurden die Werte nach einem Wechsel zur ECMO-Therapie mit einem durchschnittlichen PEEP von 10,67 cmH₂O, PIP von 22,8 cmH₂O, Driving Pressure von 12 cmH₂O und MAP von 14,46 cmH₂O bis 18,83 cmH₂O gewertet.

Antwort: Es konnte nach Etablierung einer ECMO-Therapie eine statistisch signifikante Verbesserung einiger physiologischer und beatmungsassoziierten Parameter festgestellt werden. Für eine lungenprotektive Beatmung ist dies als positiv zu werten.

Dies deckt sich mit dem aktuellen Stand der Wissenschaft sowie den Empfehlungen für eine lungenprotektive Beatmung und Therapie des kindlichen ARDS. (The Pediatric Acute Lung Injury Consensus Conference Group 2015; Erickson 2019) Es stellt sich die anschließende Frage, welchen Effekt dies auf ein mögliches Patienten-Outcome haben könnte.

Die Ergebnisse der Studie von Barbaro et al. (2018) zeigten, dass eine ECMO-Therapie bei Kindern mit schwerem ARDS kein verbessertes Outcome im Vergleich zu denen ohne ECMO hervorrief. Auch bei Kindern nach einer

Stammzelltransplantation, wie in unserem Hochrisiko-Patientenkollektiv, die eine ECMO-Therapie erhielten, war die Prognose in der Studie von Gow et al. im Jahr 2006 schlecht. Auch bei Erwachsenen konnten Wohlfarth et al. (2017) eine erhöhte Mortalität feststellen, wenn diese unmittelbar im Anschluss an eine Stammzelltherapie eine ECMO-Unterstützung benötigten. Das Überleben bei Erwachsenen mit einer späten ECMO-Therapie nach erfolgter Stammzelltherapie war demgegenüber signifikant besser (46 % vs. 4 %). Zinter et al. kamen 2022 mittels eines Systematic Reviews zu dem Schluss, dass die aktuellen Daten zu begrenzt sind, um festzustellen, ob durch eine ECMO-Therapie in der frühen Phase nach einer Stammzelltransplantation eine Mortalitätssenkung erreicht werden könnte. Unsere Daten zeigten zwar eine Verbesserung einiger physiologischer und beatmungsassoziierter Parameter nach ECMO-Anlage. Eine generelle Aussage über eine mögliche Senkung der Mortalität lässt sich hieraus jedoch ebenfalls nicht ableiten.

4.1.2 Frage 2: Ist anhand unseres Patientenkollektivs eine konsequente Umsetzung der ELSO-Kriterien inklusive einer anschließenden ECMO-Anlage erfolgt?

Unsere Daten zeigten, dass eine ECMO-Anlage nach gleichzeitiger Erfüllung von zwei oder mehr ELSO-Kriterien sowohl bei konventioneller Beatmung als auch bei HFO nicht unmittelbar erfolgte. Unter konventioneller Beatmung dauerte es im Mittel 126,6 Stunden bis zur ECMO-Anlage. Unter HFO lag dieser Mittelwert bei 96,25 Stunden.

Antwort: Die Umsetzung der ELSO-Kriterien inklusive einer anschließenden ECMO-Anlage erfolgte im Mittel deutlich verspätet. Eine frühzeitigere ECMO-Anlage hätte erwogen werden können, um eine mögliche Verbesserung des Outcomes der Patienten zu erzielen.

Domico et al. (2012) fanden heraus, dass ein direkter Zusammenhang zwischen der Anzahl der Tage einer mechanischen Beatmung vor dem Beginn der extrakorporalen Membranoxygenierung und dem Überleben bestand. Zusätzlich fanden sie keine Hinweise darauf, dass eine mechanische Beatmung über mehr als 14 Tage als Kontraindikation für die ECMO bei Kindern mit respiratorischer

Insuffizienz gesehen werden sollte. Polito et al. (2022) bestätigten diese These. Die Zeit bei Nicht-Überlebenden zwischen Aufnahme und ECMO-Anlage war signifikant länger als bei Überlebenden (99 vs. 53,5 Stunden). Auch unsere Daten zeigten, dass eine ECMO-Anlage während der invasiven Beatmung trotz gleichzeitiger Erfüllung von zwei oder mehr ELSO-Kriterien im Mittel erst nach 96,25 Stunden (HFO) beziehungsweise 126,6 Stunden (konventionelle Beatmung) erfolgte. Dies könnte mit einer Sterblichkeit von 91,67 % (n = 11) verbunden sein.

4.1.3 Frage 3: Sind während der nicht-invasiven Beatmung bereits zwei oder mehr ELSO-Kriterien erfüllt und somit eine frühzeitigere ECMO-Anlage indiziert?

Unsere Daten zeigten, dass 91,67 % (n = 11) der Patienten eine nicht-invasive Beatmung erhielten, bevor eine endotracheale Intubation mit nachfolgender invasiver Beatmung durchgeführt wurde. Während der nicht-invasiven Beatmung wurden in unserem Patientenkollektiv zu keiner Zeit zwei oder mehr ELSO-Kriterien gleichzeitig erfüllt, zumal diese einer invasiven Beatmungsform bedürfen. Eine ECMO-Anlage während der NIV war folglich noch nicht indiziert. Die Anwendung der ELSO-Kriterien bedürfen einer invasiven Beatmungsform. Jedoch erhielten alle der elf nicht-invasiv beatmeten Patienten im Verlauf nach Etablierung einer invasiven Beatmung die Anlage einer ECMO-Therapie. Hiervon überlebten insgesamt 90,9 % (n = 10) nicht.

Antwort: Während der nicht-invasiven Beatmung waren bei unserem Hochrisiko-Patientenkollektiv zu keinem Zeitpunkt zwei oder mehr ELSO-Kriterien erfüllt. Eine ECMO-Anlage war somit noch nicht indiziert.

Bisherige Studien unterstützten die These, dass die invasive Beatmung mit einem erhöhten Risiko für beatmungsassoziierte Pneumonien und Mortalität bei immungeschwächten Patienten verbunden sein könnte. Der Einsatz einer nicht-invasiven Atemunterstützung bei immunsupprimierten beziehungsweise stammzelltransplantierten Kindern sollte hingegen besonders angestrebt werden, da die NIV die Komplikationen einer invasiven Beatmungsform vermeiden könnte und möglicherweise das Outcome verbessere. (Essouri und

Carroll 2015) Dies deckt sich mit der bereits bestehende Studienlage, welche für das Patientenkollektiv erwachsener Patienten vorliegt. (Massimo Antonelli et al. 2000; Gilles Hilbert et al. 2001)

Auch die Studien von Piastra et al. (2004; 2009) sowie Kimihiko Murase et al. (2012) konnten einen Nutzen für den frühen Einsatz einer NIV bei immunsupprimierten Kindern mit pARDS feststellen.

Essouri et al. veröffentlichten 2006 eine retrospektive Kohortenstudie mit 114 Kindern mit ARDS, die eine Untergruppe von zwölf immungeschwächten Kindern umfasste. Alle bis auf einer dieser zwölf Patienten wurden erfolgreich nicht-invasiv beatmet, wodurch eine Intubation vermieden werden konnte.

Piastra et al. (2009) führten eine prospektive Studie zur Verwendung von NIV bei 23 immunsupprimierten pARDS Patienten durch. 13 dieser 23 wurden erfolgreich mit einer nicht-invasiven Beatmung behandelt und es erforderte keine Intubation. Bei den verbliebenen zehn Patienten konnte diese jedoch nicht vermieden werden.

Aktuelle Studien propagieren hingegen einen Paradigmen-Wechsel.

Kopp et al. (2021) stellten in einer Studie mit 2427 Patienten, wovon 995 Patienten nicht-invasiv beatmet wurden, fest, dass ein Zusammenhang zwischen der Verwendung von NIV vor der Intubation mit einem schlechteren klinischen Outcome bestand. Bei Kindern mit pARDS war die NIV-Anwendung vor der Intubation mit einer längeren Dauer der konventionellen mechanischen Beatmung, längeren Intensivstations- und Krankenhausaufenthalten sowie einer höheren Sterblichkeit verbunden. Lindell et al. (2022) bestätigten auch in Bezug auf das spezielle Patientenkollektiv immunsupprimierter beziehungsweise stammzelltransplantierte Kinder eine niedrigere Überlebenschance, wenn vor der invasiven Beatmung eine NIV erfolgte. Diese konnten zudem einen direkt proportionalen Zusammenhang zwischen der Dauer der NIV und der Mortalität feststellen. In unserer Studie wurden die Patienten im Mittel 44,08 Stunden nicht-invasiv beatmet, was sich zeitlich mit den Ergebnissen von

Lindell et al. deckt. Anhand unserer Daten ist jedoch hierzu keine statistisch signifikante, allgemein gültige Aussage ableitbar.

4.1.4 Frage 4: Lässt sich mit einer schrittweisen Eskalation der Beatmungsformen eine signifikante Veränderung des Horovitz-Index beziehungsweise Oxygenierungsindex feststellen?

Anhand unserer Daten konnte gezeigt werden, dass sich mit einer schrittweisen Eskalation der Beatmungsformen keine signifikante Veränderung des Horovitz-Index feststellen ließ. Weder der Wechsel von einer nicht-invasiven Beatmung zur invasiven Beatmung im Allgemeinen ($p_1 = 0,092$), noch der Wechsel speziell zur konventionellen Beatmung ($p_{1.1} = 0,117$) oder HFO ($p_{1.2} = 0,249$) zeigten statistisch signifikante Veränderungen.

Ebenso konnte beim Oxygenierungsindex keine signifikante Veränderung bei einer schrittweisen Eskalation der Beatmungsformen nachgewiesen werden. Diese schrittweisen Eskalationen beinhalteten die Wechsel von einer konventionellen Beatmung zur HFO ($p_2 = 0,093$), die Anlage einer ECMO unter konventioneller Beatmung ($p_3 = 0,469$), die Anlage einer ECMO unter HFO mit und ohne Wechsel auf konventionelle Beatmung ($p_4 = 0,87$) und den Wechsel von der HFO zur konventionellen Beatmung mit ECMO-Anlage ($p_{4.1} = 0,172$).

Antwort: Weder in Bezug auf den Horovitz-Quotienten noch beim Oxygenierungsindex ließen sich bei schrittweiser Eskalation der Beatmungsformen signifikante Verbesserungen feststellen.

Nur wenige Studien untersuchten die beiden Indices in Zusammenhang mit einer Veränderung beim Wechsel verschiedener Beatmungsformen sowie deren Aussagekraft bezüglich der Prognose bei Patienten mit pARDS. Der Oxygenierungsindex wurde als Leitfaden für die nächste Eskalationsstufe bei der Beatmung zur HFO (OI > 20) oder ECMO-Therapie (OI > 40) verwendet. (Khemani et al. 2012; Domico et al. 2012). In den bereits veröffentlichten Studien lag der Focus hauptsächlich auf dem Zusammenhang der Indices mit dem Schweregrad beim pARDS beziehungsweise der Mortalität. Dallefeld et al. (2017) beschrieben, dass die Höhe des Oxygenierungsindex signifikant mit der Mortalität assoziiert war. Ebenso kamen Kim et al. (2018) zu diesem Schluss und

fanden heraus, dass der innerhalb der ersten 24 Stunden erhobene OI einen besseren Indikator für die Mortalität darstellte als andere beatmungsabhängige Parameter wie beispielsweise der Atemwegsdruck.

Yehya et al. (2018) konnten diese Ergebnisse anhand der Beurteilung des OI bei sechs bis zwölf Stunden spezifizieren und untermauern. Darüber hinaus bestätigten Rsovac et al. (2020), dass der OI auch noch am dritten Tag unter mechanischer Beatmung bei pARDS Patienten als guter und einfach anzuwendender Prädiktor für das Überleben herangezogen werden kann.

Ning et al. (2020) fanden in ihrer Studie signifikante Verbesserungen beim Wechsel von einer konventionellen Beatmung zur HFO in Bezug auf den Horovitz-Index, jedoch keine signifikanten Veränderungen bezogen auf den Oxygenierungsindex.

Parallelen zu unseren Ergebnissen können anhand dieser Studien indirekt hergestellt werden. Eine schrittweise Eskalation der Beatmungstherapie wird meist auf Grund einer Verschlechterung des Patientenzustandes sowie der korrelierenden Erhöhung des Schweregrades des pARDS durchgeführt. Dies geht einher mit einer Mortalitätssteigerung.

4.1.5 Frage 5: Kann durch den Wechsel auf beziehungsweise innerhalb eines invasiven Beatmungsmodus ein signifikanter Unterschied bezogen auf die verschiedenen Beatmungs- sowie physiologischen Parameter für eine lungenprotektive Beatmung festgestellt werden?

Unsere Studienergebnisse zeigten, dass durch den Wechsel von einer nicht-invasiven Beatmung auf eine invasive Beatmung ein hoch signifikanter Unterschied in Bezug auf den MAP festzustellen war ($p_1 < 0,001$). Dieser lag trotz Erhöhung jedoch weiterhin im Bereich für eine lungenprotektive Beatmung. Es ließ sich ein signifikanter Unterschied beim Wechsel von der NIV zur konventionellen Beatmung bezogen auf den PEEP ($p_{1.1} = 0,002$), den PIP ($p_{1.1} < 0,001$), den Driving Pressure ($p_{1.1} < 0,001$) und den MAP ($p_{1.1} < 0,001$) feststellen. Bei diesem Wechsel waren die Parameter PIP und Driving Pressure negativ in Bezug auf eine lungenprotektive Beatmung zu werten. Die Erhöhung des PEEP war als positiv anzusehen. Der MAP war weiterhin im

lungenprotektiven Bereich. Ebenso ließen sich folgende Wechsel als positiv für eine lungenprotektive Beatmung werten. Der Wechsel von der nicht-invasiven Beatmung zur HFO zeigte einen statistisch signifikanten Unterschied bezogen auf den MAP ($p_{1,2} = 0,018$). Beim Wechsel von einer konventionellen Beatmung auf die HFO konnte ebenfalls ein statistisch signifikanter Unterschied bezogen auf den MAP festgestellt werden ($p_2 = 0,001$).

Antwort: Es konnte durch den Wechsel auf beziehungsweise innerhalb eines invasiven Beatmungsmodus ein signifikanter Unterschied bezogen auf die verschiedenen Beatmungs- sowie physiologische Parameter festgestellt werden. Die Unterschiede waren tendenziell negativ für eine lungenprotektive Beatmung.

HFO vs. Konventionell:

Die Ergebnisse von Derdak et al. (2002), Rujipat Samransamruajkit et al. (2005) sowie Kneyber et al. (2012) konnten sowohl für Erwachsene als auch Kinder mit ARDS Hinweise für eine Mortalitätssenkung nach Etablierung einer HFO in ihren Studien feststellen. Diese waren jedoch nicht statistisch signifikant.

Hingegen kamen Gupta et al. (2014) in einer retrospektiven Beobachtungsstudie zu dem Schluss, dass die Anwendung einer frühen HFO mit einem schlechteren Outcome sowie einer höheren Sterblichkeit verbunden war. Diese Studie sollte jedoch in Anbetracht der eingeschränkten zur Verfügung gestellten Beatmungsparameter sowie fehlender Todesursachen kritisch betrachtet werden.

In der aktuellen Studie von El-Nawawy et al. (2017) wurde eine frühe HFO mit einer konventionellen Beatmung bei pARDS Patienten verglichen. Sie fanden 24 Stunden nach Etablierung einer HFO eine statistisch signifikante Verbesserung der Oxygenierung gegenüber einer konventionellen Beatmung. In Bezug auf die Mortalität konnten sie jedoch keine signifikante Veränderung feststellen.

Bezogen auf unser spezifisches Patientenkollektiv konnten Rowan et al. (2018) ein verbessertes Überleben nach früher Anwendung einer HFO gegenüber einer späten Anwendung dieser feststellen. Ferner konnten diese auch eine

Verbesserung der Oxygenierung nach früher Anwendung einer HFO feststellen. In unserer Studie konnten wir bestätigen, dass ein Wechsel von der NIV beziehungsweise konventionellen Beatmung auf die HFO positive Veränderungen in Bezug auf physiologische und beatmungsassoziierte Parameter hatte.

PEEP:

Khemani et al. (2018) fanden heraus, dass die Verwendung eines geringeren PEEP, verglichen mit der Empfehlung der PALICC, mit einer deutlichen Mortalitätszunahme assoziiert war. Ilia et al. (2019) beschrieben, dass eine PEEP-Erhöhung von 4 auf 10 cmH₂O zwar die Belastung und den mechanischen Stress auf die Lunge erhöht, die Werte jedoch unter einer schädlichen Grenze blieben. Die Studie von Li et al. (2020) testete eine differenzierte Strategie, in der bei pARDS-Patienten während der Beatmung der PEEP für einen kurzen Zeitraum erhöht wurde. Die Ergebnisse dieser Studie deuteten darauf hin, dass dieses Vorgehen die Wiederherstellung des Gasaustausches und die Belüftungsfunktion der Lunge fördern kann. Ebenso wirkte sie sich positiv auf die Rekrutierung atelektatischer Areale sowie auf die Verbesserung der Lungen-Compliance aus. Daher schlossen sie daraus, dass diese Methode in gewissem Maße zur Verbesserung der Lungenregeneration sowie zur Verringerung der Sterblichkeit bei Kindern beiträgt und einen erheblichen Einfluss auf die Behandlung von Kindern mit ARDS haben kann. Anhand unserer Ergebnisse konnten jedoch keine Verbesserungen der physiologischen Parameter bei einem Wechsel von einer nicht-invasiven Beatmung auf eine invasive Beatmungsform mit der von der PALICC empfohlenen PEEP-Einstellung festgestellt werden.

PIP:

The ARDS Network (2000) und Khemani et al. (2009) zeigten, dass eine Korrelation zwischen dem PIP und der Mortalität besteht. Ein erhöhter Spitzendruck geht mit einer Schädigung des Lungenparenchyms einher und ist somit nicht für eine lungenprotektive Beatmung geeignet. In unserer Studie verschlechterte sich die Beatmungssituation ebenfalls bei erhöhtem PIP, was eine Eskalation der Beatmungsform nach sich zog.

4.1.6 Frage 6: Kann ein signifikanter Unterschied bezogen auf die verschiedenen Beatmungsformen (NIV, konventionelle Beatmung, Beatmung nach ECMO-Anlage) beziehungsweise einen Beatnungsmoduswechsel in Bezug auf den Driving Pressure festgestellt werden?

Es konnte anhand unserer Daten gezeigt werden, dass der Vergleich des mittleren Driving Pressure beim Wechsel von einer NIV zur konventionellen Beatmung einen hoch signifikanten Unterschied, einhergehend mit einer Erhöhung des Parameters, aufwies ($p_{1.1} < 0,001$). Dieser war negativ für eine lungenprotektive Beatmung zu werten. Der Vergleich des Driving Pressure vor und nach der Umstellung mit ECMO-Anlage bei konventioneller Beatmung zeigte keinen signifikanten Unterschied der Mittelwerte ($p_3 = 0,131$). Der mittlere Driving Pressure lag jedoch während der ECMO-Therapie bei 12 cmH₂O und konnte somit als lungenprotektiv gewertet werden.

Ferner ließ sich ein hoch signifikanter Unterschied bezogen auf den maximalen Driving Pressure während der NIV im Vergleich zur konventionellen Beatmung ($p < 0,001$) feststellen. Dies stellte sich anhand erhöhter maximaler Werte während der konventionellen Beatmung dar. Ebenso zeigte der Vergleich des maximalen Driving Pressure während der konventionellen Beatmung und nach ECMO-Anlage einen signifikanten Unterschied der Mittelwerte ($p = 0,035$) zugunsten der ECMO. Der maximale Driving Pressure war in Bezug auf eine lungenprotektive Beatmung während jeder invasiven Beatmungsform über dem empfohlenen Grenzwert von 15 cmH₂O und somit als negativ zu werten.

Antwort: Es konnte ein statistisch hoch signifikanter Unterschied bezogen auf den mittleren Driving Pressure bei einem Wechsel von einer nicht-invasiven Beatmung zur konventionellen Beatmung festgestellt werden. Ebenso war der Vergleich des maximalen Driving Pressure während der NIV und der konventionellen Beatmung statistisch hoch signifikant. Beim Vergleich des maximalen Driving Pressure während der konventionellen Beatmung und nach ECMO-Anlage ergab sich auch ein signifikanter Unterschied. Für die lungenprotektive Beatmung waren die NIV und die ECMO-Therapie in Bezug auf

den Driving Pressure positiv zu werten, jedoch gab es weiterhin nicht-lungenprotektive maximale Werte während der ECMO-Therapie.

Amato et al. (2015) analysierten frühere Studien und fanden heraus, dass bei Erwachsenen mit ARDS ein Zusammenhang zwischen der Höhe des Driving Pressure und der Mortalität besteht. Sie schlugen einen Driving Pressure unter 15 cmH₂O für eine lungenprotektive Beatmung vor, ebenso wie Bugedo et al. (2017). Die Studie von Rauf et al. bestätigte 2021, dass ein Driving Pressure mit einem Grenzwert von 15 cmH₂O auch bei Kindern mit ARDS mit einer niedrigeren Morbidität und damit einem kürzeren Aufenthalt auf der Intensivstation und im Krankenhaus verbunden ist. Einen Zusammenhang zur Mortalität konnten sie auf Grund der zu geringen Stichprobe ihrer Studie nicht belegen. Auch während der ECMO-Therapie konnten Gupta et al. (2020) feststellen, dass sich der Driving Pressure nach Anlage der ECMO bei einem signifikanten Anteil der Patienten erhöhte. Ein hoher Driving Pressure war mit einem Anstieg der 30-Tage-Mortalität und einer längeren ECMO-Therapie verbunden. Dem entgegen konnten Friedman et al. (2020) den Driving Pressure während der ECMO-Therapie nicht mit dem klinischen Outcome assoziieren. In dieser Studie und der von Jegard et al. (2022) war der Driving Pressure vor der ECMO-Anlage höher als während der Therapie. Unsere Daten zeigten ebenfalls, dass der Driving Pressure vor ECMO-Anlage während der konventionellen Beatmung höher war. Trotz eines kurzzeitig maximalen Driving Pressure von durchschnittlich 20,7 cmH₂O, konnte unser Patientenkollektiv im Mittel nach einer ECMO-Anlage mit einem als lungenprotektiv zu wertenden Driving Pressure von 12 cmH₂O invasiv beatmet werden.

4.1.7 Limitationen dieser Studie

Limitationen dieser Studie waren einerseits das retrospektive Studiendesign und die geringe Anzahl der Patienten nach Anwendung der Ein- beziehungsweise Ausschlusskriterien. Durch Einschränkung der Einschlusskriterien auf Kinder mit erfolgter Stammzelltherapie und anschließender ECMO-Anlage konnten nach Datenerhebung sowie Analyse gerade einmal zwölf Patienten ausgewertet werden. Aus Sicht der Autorin sind daher prospektive Studien mit einem größeren

Patientenkollektiv nötig, um die in dieser Studie erbrachten Ergebnisse untermauern zu können und folglich die Beatmungsunterstützung in Bezug auf Art und Dauer bei stammzelltransplantierten Kindern mit ARDS optimieren zu können.

4.2 Schlussfolgerung

Gut definierte Kriterien und Praxisparameter für Kinder mit ARDS, die eine ECMO-Unterstützung benötigen, wurden bisher noch nicht veröffentlicht. Die verfügbaren Daten unterstützen jedoch die Verwendung von einer ECMO als Notfalltherapie für Kinder mit schwerem ARDS und einem erhöhten Mortalitätsrisiko. (Erickson 2019) Dies gilt auch, wenn die Überlebensrate trotz ECMO-Unterstützung bei Kindern mit Komorbiditäten wie Immunschwäche, onkologischen Vorerkrankungen und Stammzelltransplantation signifikant reduziert ist. (Gow et al. 2006; Gupta et al. 2008; Gow et al. 2009; Zabrocki et al. 2011) Ob eine frühzeitige ECMO-Anlage die Mortalität, speziell bei stammzelltransplantierten Kindern senken kann, bleibt vorerst ungeklärt. Die zum Zeitpunkt der Verfassung dieser Dissertationsschrift veröffentlichte Daten- und Studienlage ist bezogen auf die Mortalitätssenkung zu begrenzt. (Zinter et al. 2022) Domico et al. (2012) und Polito et al. (2022) konnten anhand ihrer Studien jedoch aufzeigen, dass eine längere mechanische Beatmung vor ECMO-Anlage mit einer höheren Sterblichkeit verbunden ist.

Bei immunsupprimierten beziehungsweise stammzelltransplantierten Kindern sollte der Einsatz und auch die Dauer einer nicht-invasiven Beatmung bei der Diagnose ARDS kritisch hinterfragt werden, da sie bei anschließend notwendiger invasiver Beatmung mit erhöhter Sterblichkeit assoziiert zu sein scheint. (Lindell et al. 2022)

Ist eine Eskalation der Beatmungsform unumgänglich, muss individuell abgewogen werden, ob konventionell oder mittels einer HFO beatmet wird. Eine frühe Anwendung der HFO wird jedoch empfohlen, da diese mit einem verbesserten Überleben verbunden sein kann. (Rowan et al. 2018)

Unsere Daten zeigten, dass trotz Erfüllung von zwei oder mehr ELSO-Kriterien eine prolongierte invasive Beatmungstherapie durchgeführt wurde.

Diese stellte in Bezug auf die Beatmungsparameter PEEP, PIP und Driving Pressure keine lungenprotektive Beatmung dar und konnte in Anbetracht des zeitlichen Umfangs als Verzögerung der ECMO-Therapie gewertet werden.

Bezüglich der Sterblichkeit bei pARDS ist hervorzuheben, dass diese multifaktoriell bedingt ist und möglicherweise nicht ausschließlich davon abhängt, wie schnell die Oxygenierung im Rahmen eines Wechsels der Beatmungsform verbessert wird. (El-Nawawy et al. 2017)

Die weitere Erforschung einer angemessenen Dauer sowie Art der Beatmungsunterstützung für immunsupprimierte beziehungsweise stammzelltransplantierte Kinder mit respiratorischer Insuffizienz kann jedoch entscheidend für die Verbesserung des Überlebens in dieser heterogenen Hochrisiko-Patientenkohorte sein.

5 Zusammenfassung

Das kindliche ARDS ist zum aktuellen Zeitpunkt weiterhin Gegenstand intensiver Forschung. Die vorhandene Literatur wird meist durch Studien zum ARDS bei Erwachsenen dominiert. Die Inzidenz bei Kindern ist weltweit mit 3,5 Fällen pro 100.000 Einwohnern sehr gering. Dennoch ist das pARDS mit einer hohen Mortalität von etwa 33,7 % verbunden. (Schouten et al. 2016) Stammzelltransplantierte Kinder haben ein erhöhtes Risiko ein ARDS zu entwickeln, da die ausgeprägte und anhaltende Immunsuppression und die Fehlregulation von immunzellulären und löslichen Entzündungsmediatoren als hauptursächlich für eine schwere Lungenfunktionsstörung angesehen werden. (Tamburro et al. 2008)

Diese Dissertation befasst sich mit der Leitlinie der Pediatric Acute Lung Injury Consensus Conference zur Therapie des kindlichen ARDS sowie der Leitlinie zur ECMO-Anlage bei pARDS der Extracorporeal Life Support Organisation. Ziel ist es, anhand retrospektiver Daten die Umsetzung der Leitlinien, speziell in Hinblick auf PEEP, PIP und den Driving Pressure, zu prüfen. Ebenso wird untersucht, in welchem Umfang zwei oder mehr ELSO-Kriterien für die Anlage einer ECMO erfüllt waren und wie lange die Dauer bis zur tatsächlichen ECMO-Anlage betrug. Hierfür wurden Daten von zwölf stammzelltransplantierten Patienten der pädiatrischen Intensivstation des Universitätsklinikums Tübingen im Zeitraum von 2011 bis 2020 in Bezug auf die verschiedenen Beatmungsformen, deren Wechsel und hierfür relevante klinische Parameter ausgewertet.

Anhand der Ergebnisse konnte gezeigt werden, dass sich die Anlage einer ECMO unter konventioneller Beatmung positiv hinsichtlich PEEP, PIP und Driving Pressure ausgewirkt hat und eine lungenprotektive Beatmung wieder möglich war. Die Anlage einer ECMO unter HFO mit und ohne einen Wechsel auf eine konventionelle Beatmung zeigte sich ebenfalls positiv für eine lungenprotektive Beatmung bezogen auf den MAP. Zusätzlich konnte der Wechsel von einer HFO auf eine konventionelle Beatmung während der Durchführung einer ECMO-Therapie positiv in Bezug auf den MAP als auch für eine lungenprotektive Beatmung gewertet werden.

Im Allgemeinen konnte festgestellt werden, dass der Beginn einer ECMO-Therapie in unserem Patientenkollektiv spät erfolgte. Unter Beatmungstherapie vor Initiierung der ECMO wurde eine invasive Beatmung mit einem PIP > 28 cmH₂O und einem Driving Pressure > 15 cmH₂O durchgeführt. Zudem konnte eine mehrmalige Überschreitung der ELSO-Kriterien für die Initialisierung einer ECMO festgestellt werden. Beispielsweise lag die Zeit zwischen Erfüllung von mehr als zwei ELSO-Kriterien und Anlage der ECMO bei durchschnittlich 126,6 Stunden. Eine frühzeitige ECMO-Anlage hätte erwogen werden können, um möglicherweise das Outcome der Patienten verbessern zu können. Die zum Zeitpunkt der Dissertationserstellung vorliegende Studienlage ist jedoch inkonklusiv, sodass diese These noch nicht untermauert werden kann.

Die Verwendung von ECMO für Kinder mit einem erhöhten ARDS-Schweregrad und dem damit verbundenen hohen Mortalitätsrisiko ist zu erwägen, trotz einer geringeren Überlebensrate bei Komorbiditäten wie Immunschwäche, onkologischen Vorerkrankungen sowie nach Stammzelltransplantation. (Gow et al. 2006; Gupta et al. 2008; Gow et al. 2009; Zabrocki et al. 2011) Ob eine frühzeitige ECMO-Anlage die Mortalität, speziell bei stammzelltransplantierten Kindern senken könnte, bleibt ungeklärt. Im Allgemeinen ist eine längere mechanische Beatmung von Kindern mit ARDS vor ECMO-Anlage mit einer höheren Sterblichkeit verbunden.

Bei immunsupprimierten beziehungsweise stammzelltransplantierten Kindern mit der Diagnose ARDS wird ein früher Einsatz einer nicht-invasiven Beatmung empfohlen, um eine invasive Beatmung eventuell umgehen zu können oder deren Komplikationen zu vermeiden. Wird eine nicht-invasive Beatmung eingeführt, muss diese in kurzen Abständen evaluiert werden, da sie im Falle einer anschließend notwendigen invasiven Beatmung mit erhöhter Sterblichkeit assoziiert zu sein scheint. (Lindell et al. 2022) Eine weitere Eskalationsstufe der Beatmungsform ist individuell abzuwägen. Bei Patienten nach Stammzelltherapie wird eine frühe Anwendung der HFO empfohlen, da diese mit einem verbesserten Überleben verbunden sein kann. (Rowan et al. 2018)

In Anbetracht der stark reduzierten therapeutischen Erfolgsaussichten von stammzelltransplantierten Kindern mit der Diagnose ARDS sollte aus Sicht der Autorin in zukünftigen Studien untersucht werden, ob eine frühzeitige ECMO-Anlage eine Verbesserung der physiologischen sowie beatmungsassoziierten Parameter herbeiführen und eine damit verbundene Senkung der Mortalität festgestellt werden könnte.

6 Literaturverzeichnis

1. Amato, Marcelo B. P./Meade, Maureen O./Slutsky, Arthur S./Brochard, Laurent/Costa, Eduardo L. V./Schoenfeld, David A./Stewart, Thomas E./Briel, Matthias/Talmor, Daniel/Mercat, Alain/Richard, Jean-Christophe M./Carvalho, Carlos R. R./Brower, Roy G. (2015). Driving pressure and survival in the acute respiratory distress syndrome. *The New England Journal of Medicine* 372 (8), 747–755. <https://doi.org/10.1056/NEJMsa1410639>.
2. Barbaro, Ryan P./Xu, Yuejia/Borasino, Santiago/Truemper, Edward J./Watson, R. Scott/Thiagarajan, Ravi R./Wypij, David/Curley, Martha A. Q. (2018). Does Extracorporeal Membrane Oxygenation Improve Survival in Pediatric Acute Respiratory Failure? *American journal of respiratory and critical care medicine* 197 (9), 1177–1186. <https://doi.org/10.1164/rccm.201709-1893OC>.
3. Bernard, G. R./Artigas, A./Brigham, K. L./Carlet, J./Falke, K./Hudson, L./Lamy, M./Legall, J. R./Morris, A./Spragg, R. (1994). The American-European Consensus Conference on ARDS. Definitions, mechanisms, relevant outcomes, and clinical trial coordination. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine* 149 (3 Pt 1), 818–824. <https://doi.org/10.1164/ajrccm.149.3.7509706>.
4. Bugeo, Guillermo/Retamal, Jaime/Bruhn, Alejandro (2017). Driving pressure: a marker of severity, a safety limit, or a goal for mechanical ventilation? *Critical care (London, England)* 21 (1), 199. <https://doi.org/10.1186/s13054-017-1779-x>.
5. Da Kim, Hyun/Ha, Eun Ju/Park, Seong Jong/Jhang, Won Kyoung (2020). Comparison of Prognostic Factors Between Direct and Indirect Pediatric ARDS. *Respiratory care* 65 (12), 1823–1830. <https://doi.org/10.4187/respcare.07605>.
6. Dallefeld, Samantha H./Spears, Tracy G./Zimmerman, Kanecia O. (2017). The Challenges of Identifying an Oxygenation Index Threshold for Increased Mortality in Pediatric Acute Respiratory Failure. *Respiratory care* 62 (10), 1375–1376. <https://doi.org/10.4187/respcare.05863>.
7. Derdak, Stephen/Mehta, Sangeeta/Stewart, Thomas E./Smith, Terry/Rogers, Mark/Buchman, Timothy G./Carlin, Brian/Lowson, Stuart/Granton, John (2002). High-frequency oscillatory ventilation for acute respiratory distress syndrome in adults: a randomized, controlled trial. *American journal of respiratory and critical care medicine* 166 (6), 801–808. <https://doi.org/10.1164/rccm.2108052>.
8. Domico, Michele B./Ridout, Deborah A./Bronicki, Ronald/Anas, Nick G./Cleary, John Patrick/Cappon, James/Goldman, Allan P./Brown, Katherine L. (2012). The impact of mechanical ventilation time before initiation of extracorporeal life support on survival in pediatric respiratory failure: a review of the Extracorporeal Life Support Registry. *Pediatric*

- critical care medicine : a journal of the Society of Critical Care Medicine and the World Federation of Pediatric Intensive and Critical Care Societies 13 (1), 16–21. <https://doi.org/10.1097/PCC.0b013e3182192c66>.
9. El-Nawawy, Ahmed/Moustafa, Azza/Heshmat, Hassan/Abouahmed, Ahmed (2017). High frequency oscillatory ventilation versus conventional mechanical ventilation in pediatric acute respiratory distress syndrome: A randomized controlled study. *The Turkish journal of pediatrics* 59 (2), 130–143. <https://doi.org/10.24953/turkped.2017.02.004>.
 10. Erickson, Simon (2019). Extra-corporeal membrane oxygenation in paediatric acute respiratory distress syndrome: overrated or underutilized? *Annals of Translational Medicine* 7 (19), 512. <https://doi.org/10.21037/atm.2019.09.27>.
 11. Essouri, Sandrine/Carroll, Christopher (2015). Noninvasive support and ventilation for pediatric acute respiratory distress syndrome: proceedings from the Pediatric Acute Lung Injury Consensus Conference. *Pediatric critical care medicine : a journal of the Society of Critical Care Medicine and the World Federation of Pediatric Intensive and Critical Care Societies* 16 (5 Suppl 1), S102-10. <https://doi.org/10.1097/PCC.0000000000000437>.
 12. Essouri, Sandrine/Chevret, Laurent/Durand, Philippe/Haas, Vincent/Fauroux, Brigitte/Devictor, Denis (2006). Noninvasive positive pressure ventilation: five years of experience in a pediatric intensive care unit. *Pediatric critical care medicine : a journal of the Society of Critical Care Medicine and the World Federation of Pediatric Intensive and Critical Care Societies* 7 (4), 329–334. <https://doi.org/10.1097/01.PCC.0000225089.21176.0B>.
 13. Fein, Alan/Grossman, Ronald F./Jonas, J. Gareth/Overland, Eric/Pitts, Lawrence/Murray, John F./Staub, Norman C. (1979). The value of edema fluid protein measurement in patients with pulmonary edema. *The American Journal of Medicine* (67), A34. [https://doi.org/10.1016/0002-9343\(79\)90067-6](https://doi.org/10.1016/0002-9343(79)90067-6).
 14. Friedman, Matthew L./Barbaro, Ryan P./Bembea, Melania M./Bridges, Brian C./Chima, Ranjit S./Kilbaugh, Todd J./Pandiyan, Poornima/Potera, Renee M./Rosner, Elizabeth A./Sandhu, Hitesh S./Slaven, James E./Tarquinio, Keiko M./Cheifetz, Ira M. (2020). Mechanical Ventilation in Children on Venovenous ECMO. *Respiratory Care* (Vol 65 No 3), 271–280.
 15. Gilles Hilbert/Didier Gruson/Frederic Vargas/Ruddy Valentino (2001). Noninvasive Ventilation in Immunosuppressed Patients with Pulmonary Infiltrates, Fever, and Acute Respiratory Failure. *The New England Journal of Medicine* (344/7), 481–487. <https://doi.org/10.1097/00132586-200110000-00014>.
 16. Gow, Kenneth W./Heiss, Kurt F./Wulkan, Mark L./Katzenstein, Howard M./Rosenberg, Eli S./Heard, Michael L./Rycus, Peter T./Fortenberry,

- James D. (2009). Extracorporeal life support for support of children with malignancy and respiratory or cardiac failure: The extracorporeal life support experience. *Critical Care Medicine* 37 (4), 1308–1316. <https://doi.org/10.1097/CCM.0b013e31819cf01a>.
17. Gow, Kenneth W./Wulkan, Mark L./Heiss, Kurt F./Haight, Ann E./Heard, Micheal L./Rycus, Peter/Fortenberry, James D. (2006). Extracorporeal membrane oxygenation for support of children after hematopoietic stem cell transplantation: the Extracorporeal Life Support Organization experience. *Journal of pediatric surgery* 41 (4), 662–667. <https://doi.org/10.1016/j.jpedsurg.2005.12.006>.
 18. Gupta, Ena/Awsare, Bharat/Hirose, Hitoshi/Cavarocchi, Nicholas/Baram, Michael (2020). Don't Drive Blind: Driving Pressure to Optimize Ventilator Management in ECMO. *Lung* 198 (5), 785–792. <https://doi.org/10.1007/s00408-020-00381-y>.
 19. Gupta, Monika/Shanley, Thomas P./Moler, Frank W. (2008). Extracorporeal life support for severe respiratory failure in children with immune compromised conditions. *Pediatric critical care medicine : a journal of the Society of Critical Care Medicine and the World Federation of Pediatric Intensive and Critical Care Societies* 9 (4), 380–385. <https://doi.org/10.1097/PCC.0b013e318172d54d>.
 20. Gupta, Punkaj/Green, Jerril W./Tang, Xinyu/Gall, Christine M./Gossett, Jeffrey M./Rice, Tom B./Kacmarek, Robert M./Wetzel, Randall C. (2014). Comparison of high-frequency oscillatory ventilation and conventional mechanical ventilation in pediatric respiratory failure. *JAMA pediatrics* 168 (3), 243–249. <https://doi.org/10.1001/jamapediatrics.2013.4463>.
 21. Haddad, Imad Y. (2013). Stem cell transplantation and lung dysfunction. *Current Opinion in Pediatrics* 25 (3), 350–356. <https://doi.org/10.1097/MOP.0b013e328360c317>.
 22. Hedges, Larry V. (1981). Distribution Theory for Glass's Estimator of Effect size and Related Estimators. *Journal of Educational Statistics* (Vol. 6, No. 2), 107–128.
 23. Huppert, Laura A./Matthay, Michael A./Ware, Lorraine B. (2019). Pathogenesis of Acute Respiratory Distress Syndrome. *Seminars in respiratory and critical care medicine* 40 (1), 31–39. <https://doi.org/10.1055/s-0039-1683996>.
 24. Iliia, Stavroula/Geromarkaki, Elisavet/Briassoulis, Panagiotis/Bourmpaki, Paraskevi/Tavladaki, Theonymfi/Miliaraki, Marianna/Briassoulis, George (2019). Effects of increasing PEEP on lung stress and strain in children with and without ARDS. *Intensive care medicine* 45 (9), 1315–1317. <https://doi.org/10.1007/s00134-019-05667-1>.
 25. Jegard, Julien/Levy, Yael/Guellec, Isabelle/Guilbert, Julia/Soreze, Yohann/Piloquet, Jean-Eudes/Starck, Julie/Jean, Sandrine/Léger, Pierre-Louis/Rambaud, Jerome (2022). Usefulness of implementation of a

- protective mechanical ventilation bundle during extracorporeal membrane oxygenation for pediatric acute respiratory distress syndrome. *Minerva pediatrics*. <https://doi.org/10.23736/S2724-5276.22.06391-1>.
26. Kaplan, E. L./Meier, Paul. Nonparametric Estimation from Incomplete Observations. *Journal of the American Statistical Association* 53 1958 (282), 457–481.
 27. Khemani, Robinder G./Conti, David/Alonzo, Todd A./Bart, Robert D./Newth, Christopher J. L. (2009). Effect of tidal volume in children with acute hypoxemic respiratory failure. *Intensive care medicine* 35 (8), 1428–1437. <https://doi.org/10.1007/s00134-009-1527-z>.
 28. Khemani, Robinder G./Parvathaneni, Kaushik/Yehya, Nadir/Bhalla, Anoopindar K./Thomas, Neal J./Newth, Christopher J. L. (2018). Positive End-Expiratory Pressure Lower Than the ARDS Network Protocol Is Associated with Higher Pediatric Acute Respiratory Distress Syndrome Mortality. *American journal of respiratory and critical care medicine* 198 (1), 77–89. <https://doi.org/10.1164/rccm.201707-1404OC>.
 29. Khemani, Robinder G./Smith, Lincoln/Lopez-Fernandez, Yolanda M./Kwok, Jeni/Morzov, Rica/Klein, Margaret J./Yehya, Nadir/Willson, Douglas/Kneyber, Martin C. J./Lillie, Jon/Fernandez, Analia/Newth, Christopher J. L./Jouvet, Philippe/Thomas, Neal J./Abaleke, Eugenia/Ackerman, Kate G./Acuña, Carlos/Adu-Darko, Michelle/Affolter, Jeremy T./Agbeko, Rachel/Al Amoudi, Ahmed/Alahmadi, Ahmad/Aldairi, Nedaa/Alibrahim, Omar/Allen, Kiona/Allen, Christine/Al-Subu, Awni/Althabe, María/Alvear, Jimena/Anil, Ayse Berna/Anthony, Heather/Aramburo, Angela/Arjona Villanueva, David/Ashtari, Neda/Ávila Vera, Antonio/Baines, Paul/Bales, Melissa/Barr, Samantha/Barry, Dana/Baudin, Florent/Beca, John/Belfield, Holly/Beltramo, Fernando/Benken, Laura/Bhalla, Anoopindar/Blom, Andrea/Botta, Priscila/Bourgoin, Pierre/Brezmes, Marta/Briassoulis, George/Bridier, Armelle/Brierley, Joe/Brio Sanagustin, Sonia/Broden, Elizabeth/Butt, Warwick/Bysani, Kris/Camilo, Cristina/Camporesi, Anna/Campos-Miño, Santiago/Can, Fulya Kamit/Capocasa, Patricia/Caro I, Daniel/Carroll, Christopher/Castellani, Pablo/Castillo, Andres E./Chen, Yang/Chima, Ranjit S./Chiusolo, Fabrizio/Cinquegrani, Karina/Coates, Bria/Coronado-Munoz, Alvaro/Cortéz, Ambar/Cruces Romero, Pablo/Cullimore, Melissa/Cvijanovich, Natalie/Dahmer, Mary K./Deep, Akash/Delzoppo, Carmel/Di Nardo, Matteo/Díaz, Franco/Dijkstra, Sandra/Dockery, W. Keith/Dominguez, Troy E./Dumitrascu, Mariana/Dursun, Oguz/Dwarakanathan, Buvana/Elghuwael, Ismail/Emeriaud, Guillaume/Erickson, Simon/Español, Segundo Fernando/Estil, Jim Brian/Feather, Calandra/Feinstein, Yael/Fernández, Analía/Ferreira, Marcela/Flori, Heidi/Fortini, Yanina Vanesa/Fortune, Peter-Marc/French, Mary Ellen/Gaboli, Mirella/Gale, Helen/García Casas, Paula/García González, Maria/Gautam, Richa/Gedeit, Rainer/Genuini, Mathieu/Gertz, Shira/Giampieri, Martin/Gil Escobar, Carlos/Giuliano Jr, John S./Godoy Mundaca, Loreto/Goni Orayen, Concepción/Gonzalez Gomez, Jose

Manuel/Govantes, Beatriz/Guichoux, Julie/Guzman Rivera, Gustavo Alfredo/Haileselassie, Bereketeab/Han, Yong Y./Harrell, Amy/Hartmann, Silvia/Hazwani, Tarek/Hefley, Glenda/Henderson, Grace/Hsing, Deyin D./Hughes-Schalk, Amber/Hume, Janet/Ilia, Stavroula/Inwald, David/Iolster, Thomas/Izquierdo, Ledys María/Jafari-Namin, Shirin/Jaimon, Nancy/Jarillo Quijada, Alberto E./Jarvis, J. Dean/Jayachandran, Chaandini/Jennings, Claire/Jeyapalan, Asumthia S./Jimenez Rivera, Nestor Javier/Jones, Dawn/Kasch, Mary/Keary, Jane't/Kelley, Connor/Kessel, Aaron/Khemani, Robinder/Kida, Yoshiko/King, Caroline/Kneyber, Martin/Kniola, Allison/Krallman, Kelli/Kubis, Sherri/Kustka, Lucinda/Kyo, Michihito/Landry, Luis Martín/Latifi, Samir/Lawton-Woodhall, Angela/Lin, John C./La Llorente de Fuente, Ana M./Lopez Alarcón, Yurika Paola/López Fernández, Yolanda/Lopez-Herce, Jesús/Lum, Lucy Chai See/Macrae, Duncan/Maddux, Aline B./Madurga Revilla, Paula/Mahapatra, Sidharth/Maria, Matthieu/Martínez, Lidia/Martinez de Azagra, Amelia/Martínez León, Alejandro Fabio/Mazzillo Vega, Liliana/McCorkell, Jenni/McIntyre, Karen/Medina, Tania/Medina, Alberto/Mellish, Christie/Mendizabal, Mikel/Merritt, Courtney/Mildner, Reinout/Milesi, Christophe/Modesto I Alapont, Vicent/Monjes, Cecilia/Monjure, Tracey/Montes, María José/Morales Martinez, Antonio/Morgan, Ryan/Mourani, Peter M./Murkowski, Kathy/Murphy, Marie/Napolitano, Natalie/Nerheim, Dan/Nett, Sholeen T./Newth, Christopher/Nofziger, Ryan/Nunez, Maria Jose/Ohshimo, Shinichiro/Onate Vergara, Eider/Ongun, Ebru A./Orqueda, Daniel/Oruganti, Siva/Pagowska-Klimek, Izabela/Palanca Arias, Daniel/Pappachan, Jon/Pardo Carrero, Rosalba/Parker, Margaret M./Parrilla, Julio/Patankar, Nikhil/Pávez Madrid, Paula/Payen, Valerie/Paziencia, Fernando/Pedraza, Claudia/Perez Lozano, Germán/Pilar Orive, Javier/Piñeres Olave, Byron Enrique/Pintimalla, Alyssa/Pinto, Neethi/Plunkett, Adrian/Pon, Steve/Pons Odena, Marti/Poterala, Rossana/Qiao, Haiping/Quiñonez Lopez, Deyanira/Ralston, Kimberly/Ramirez Cortez, Grimaldo/Ratiu, Anna/Rea, Miriam/Reyes Dominguez, Susana/Rodgers, Chiara/Rodriguez Campoy, Patricia/Ronan, Laurie/Rosemary, Deheza/Rowan, Courtney/Sadasivam, Kalaimaran/Sanchez Diaz, Juan Ignacio/Sanders, Ron/Santanelli, James/Sapru, Anil/Schneider, James/Sforza, Jessica/Shea, Sara/Shein, Steven L./Sherring, Claire/Sheward, Victoria/Shime, Nobuaki/Shukla, Avani/Siaba Serrate, Alejandro/Sierra, Yamila/Sikora, Lindsay/Silvestre, Catarina/Singleton, Marcy/Sloniewsky, Daniel/Smith, Rebecca/Song, Hanqiu/Sousa Moniz, Marta/Spaeder, Michael/Spear, Debbie/Spinella, Philip/Starck, Julie/Stoneman, Erin/Su, Felice/Subramanian, Gayathri/Sullivan, Erin/Sundararajan, Santosh/Sweberg, Todd/Sykes, Kim/Tabata, Yuichi/Tai, Chian Wern/Tala, Joana/Tang, Swee Fong/Tantalean, José/Taylor, Ryan/Thomas, Neal/Tibby, Shane/Tieves, Kelly S./Torero, Luis/Torres, Silvio Fabia/Totapally, Balagangadhar/Travert, Brendan/Truemper, Edward/Turón, Gonzalo/Typpo, Katri/Valle, Juan Ramón/Vargas G, Sonia I./Vasquez Hoyos, Pablo/Vasquez Miranda, Daniel/Vavrina, Martin/Vidal, Nilda

- Águeda/Virk, Manpreet/Walsh, Laura/Wegner Araya, Adriana/Weitz, James/Wellisch, Lawren/Wellman, Paul/Woods, Katherine/Yerovi, Rocio/Yunger, Toni/Zuluaga Orrego, Cesar/Zurek, Jiri (2019). Paediatric acute respiratory distress syndrome incidence and epidemiology (PARDIE): an international, observational study. *The Lancet Respiratory Medicine* 7 (2), 115–128. [https://doi.org/10.1016/S2213-2600\(18\)30344-8](https://doi.org/10.1016/S2213-2600(18)30344-8).
30. Khemani, Robinder G./Thomas, Neal J./Venkatachalam, Vani/Scimeme, Jason P./Berutti, Ty/Schneider, James B./Ross, Patrick A./Willson, Douglas F./Hall, Mark W./Newth, Christopher J. L. (2012). Comparison of SpO₂ to PaO₂ based markers of lung disease severity for children with acute lung injury. *Critical Care Medicine* 40 (4), 1309–1316. <https://doi.org/10.1097/CCM.0b013e31823bc61b>.
31. Kim, Soo Yeon/Kim, Byuhree/Choi, Sun Ha/Kim, Jong Deok/Sol, In Suk/Kim, Min Jung/Kim, Yoon Hee/Kim, Kyung Won/Sohn, Myung Hyun/Kim, Kyu-Earn (2018). Oxygenation Index in the First 24 Hours after the Diagnosis of Acute Respiratory Distress Syndrome as a Surrogate Metric for Risk Stratification in Children. *Acute and critical care* 33 (4), 222–229. <https://doi.org/10.4266/acc.2018.00136>.
32. Kimihiko Murase/Yuichi Chihara/Kenichi Takahashi/Shinya Okamoto/Hajime Segawa/Kazuhiko Fukuda/Koichi Tanaka/Shinji Uemoto/Michiaki Mishima/Kazuo Chin (2012). Use of noninvasive ventilation for pediatric patients after liver transplantation: Decrease in the need for reintubation. *Liver Transplantation* (18), 1217–1225.
33. Kneyber, Martin C. J./van Heerde, Marc/Markhorst, Dick G. (2012). Reflections on pediatric high-frequency oscillatory ventilation from a physiologic perspective. *Respiratory care* 57 (9), 1496–1504. <https://doi.org/10.4187/respcare.01571>.
34. Kopp, Whitney/Gedeit, Rainer G./Asaro, Lisa A./McLaughlin, Gwenn E./Wypij, David/Curley, Martha A. Q. (2021). The Impact of Preintubation Noninvasive Ventilation on Outcomes in Pediatric Acute Respiratory Distress Syndrome. *Critical Care Medicine* 49 (5), 816–827. <https://doi.org/10.1097/CCM.0000000000004819>.
35. Li, Bo/Li, Duoling/Huang, Wei/Che, Yuanyuan (2020). Effect of lung recruitment on blood gas index, hemodynamics, lung compliance, and rehabilitation index in children with acute respiratory distress syndrome. *Translational pediatrics* 9 (6), 795–801. <https://doi.org/10.21037/tp-20-383>.
36. Lindell, Robert B./Fitzgerald, Julie C./Rowan, Courtney M./Flori, Heidi R./Di Nardo, Matteo/Napolitano, Natalie/Traynor, Danielle M./Lenz, Kyle B./Emeriaud, Guillaume/Jeyapalan, Asumthia/Nishisaki, Akira (2022). The Use and Duration of Preintubation Respiratory Support Is Associated With Increased Mortality in Immunocompromised Children With Acute

Respiratory Failure. Critical Care Medicine.
<https://doi.org/10.1097/CCM.0000000000005535>.

37. MacLaren Graeme, Conrad Steve, Peek Giles (2015). Indications for Pediatric Respiratory Extracorporeal Life Support.
38. Maratta, Christina/Potera, Renee M./van Leeuwen, Grace/Castillo Moya, Andrés/Raman, Lakshmi/Annich, Gail M. (2020). Extracorporeal Life Support Organization (ELSO): 2020 Pediatric Respiratory ELSO Guideline. *ASAIO journal (American Society for Artificial Internal Organs : 1992)* 66 (9), 975–979. <https://doi.org/10.1097/MAT.0000000000001223>.
39. Massimo Antonelli/Giorgio Conti/Maurizio Bui/Maria Gabriella Costa/Angela Lappa/Monica Rocco/Alessandro Gasparetto/Gianfranco Umberto Meduri (2000). Noninvasive Ventilation for Treatment of Acute Respiratory Failure in Patients Undergoing Solid Organ Transplantation: A Randomized Trial. *JAMA* (283/2), 235–241.
40. Ning, Botao/Liang, Lingfang/Lyu, Yi/Yu, Ying/Li, Biru (2020). The effect of high-frequency oscillatory ventilation or airway pressure release ventilation on children with acute respiratory distress syndrome as a rescue therapy. *Translational pediatrics* 9 (3), 213–220. <https://doi.org/10.21037/tp-19-178>.
41. Piastra, Marco/Antonelli, Massimo/Chiaretti, Antonio/Polidori, Giancarlo/Polidori, Lorenzo/Conti, Giorgio (2004). Treatment of acute respiratory failure by helmet-delivered non-invasive pressure support ventilation in children with acute leukemia: a pilot study. *Intensive care medicine* 30 (3), 472–476. <https://doi.org/10.1007/s00134-003-2103-6>.
42. Piastra, Marco/Luca, Daniele de/Pietrini, Domenico/Pulitanò, Silvia/D'Arrigo, Sonia/Mancino, Aldo/Conti, Giorgio (2009). Noninvasive pressure-support ventilation in immunocompromised children with ARDS: a feasibility study. *Intensive care medicine* 35 (8), 1420–1427. <https://doi.org/10.1007/s00134-009-1558-5>.
43. Polito, Angelo/Dupuis-Lozeron, Elise/Barbaro, Ryan/Rimensberger, Peter C. (2022). Ventilation Parameters Before Extracorporeal Membrane Oxygenator and In-Hospital Mortality in Children: A Review of the ELSO Registry. *ASAIO journal (American Society for Artificial Internal Organs : 1992)* 68 (2), 281–286. <https://doi.org/10.1097/MAT.0000000000001445>.
44. Ranieri, V. Marco/Rubinfeld, Gordon D./Thompson, B. Taylor/Ferguson, Niall D./Caldwell, Ellen/Fan, Eddy/Camporota, Luigi/Slutsky, Arthur S. (2012). Acute respiratory distress syndrome: the Berlin Definition. *JAMA* 307 (23), 2526–2533. <https://doi.org/10.1001/jama.2012.5669>.
45. Rauf, Abdul/Sachdev, Anil/Venkataraman, Shekhar T./Dinand, Veronique (2021). Dynamic Airway Driving Pressure and Outcomes in Children With Acute Hypoxemic Respiratory Failure. *Respiratory care* 66 (3), 403–409. <https://doi.org/10.4187/respcare.08024>.

46. Rowan, Courtney M./Loomis, Ashley/McArthur, Jennifer/Smith, Lincoln S./Gertz, Shira J./Fitzgerald, Julie C./Nitu, Mara E./Moser, Elizabeth As/Hsing, Deyin D./Duncan, Christine N./Mahadeo, Kris M./Moffet, Jerelyn/Hall, Mark W./Pinos, Emily L./Tamburro, Robert F./Cheifetz, Ira M. (2018). High-Frequency Oscillatory Ventilation Use and Severe Pediatric ARDS in the Pediatric Hematopoietic Cell Transplant Recipient. *Respiratory Care* 63 (4), 404–411. <https://doi.org/10.4187/respcare.05765>.
47. Rowan, Courtney M./Smith, Lincoln S./Loomis, Ashley/McArthur, Jennifer/Gertz, Shira J./Fitzgerald, Julie C./Nitu, Mara E./Moser, Elizabeth A. S./Hsing, Deyin D./Duncan, Christine N./Mahadeo, Kris M./Moffet, Jerelyn/Hall, Mark W./Pinos, Emily L./Tamburro, Robert F./Cheifetz, Ira M. (2017). Pediatric Acute Respiratory Distress Syndrome in Pediatric Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplants: A Multicenter Study. *Pediatric critical care medicine : a journal of the Society of Critical Care Medicine and the World Federation of Pediatric Intensive and Critical Care Societies* 18 (4), 304–309. <https://doi.org/10.1097/PCC.0000000000001061>.
48. Rsovac, Snežana/Milošević, Katarina/Plavec, Davor/Todorović, Dušan/Šćepanović, Ljiljana (2020). Third-Day Oxygenation Index is an Excellent Predictor of Survival in Children Mechanically Ventilated for Acute Respiratory Distress Syndrome. *Risk management and healthcare policy* 13, 1739–1746. <https://doi.org/10.2147/RMHP.S253545>.
49. Rujipat Samransamruajkit/Nuanchan Prapphal/Jitladda Deelodegenavong/Yong Poovorawan (2005). Plasma Soluble Intercellular Adhesion Molecule-1 (sICAM-1) in Pediatric ARDS During High Frequency Oscillatory Ventilation: A Predictor of Mortality. *Asian Pacific Journal of Allergy and Immunology* (23), 181–188.
50. Sapru, Anil/Flori, Heidi/Quasney, Michael W./Dahmer, Mary K. (2015). Pathobiology of acute respiratory distress syndrome. *Pediatric critical care medicine : a journal of the Society of Critical Care Medicine and the World Federation of Pediatric Intensive and Critical Care Societies* 16 (5 Suppl 1), S6-22. <https://doi.org/10.1097/PCC.0000000000000431>.
51. Schouten, Laura R. A./Veltkamp, Floor/Bos, Albert P./van Woensel, Job B. M./Serpa Neto, Ary/Schultz, Marcus J./Wösten-van Asperen, Roelie M. (2016). Incidence and Mortality of Acute Respiratory Distress Syndrome in Children: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Critical Care Medicine* 44 (4), 819–829. <https://doi.org/10.1097/CCM.0000000000001388>.
52. Smith, Lincoln S./Zimmerman, Jerry J./Martin, Thomas R. (2013). Mechanisms of acute respiratory distress syndrome in children and adults: a review and suggestions for future research. *Pediatric critical care medicine : a journal of the Society of Critical Care Medicine and the World Federation of Pediatric Intensive and Critical Care Societies* 14 (6), 631–643. <https://doi.org/10.1097/PCC.0b013e318291753f>.

53. Spicer, Aaron C./Calfee, Carolyn S./Zinter, Matthew S./Khemani, Robinder G./Lo, Victoria P./Alkhouli, Mustafa F./Orwoll, Benjamin E./Graciano, Ana L./Boriosi, Juan P./Howard, James P./Flori, Heidi R./Matthay, Michael A./Sapru, Anil (2016). A Simple and Robust Bedside Model for Mortality Risk in Pediatric Patients With Acute Respiratory Distress Syndrome. *Pediatric critical care medicine : a journal of the Society of Critical Care Medicine and the World Federation of Pediatric Intensive and Critical Care Societies* 17 (10), 907–916. <https://doi.org/10.1097/PCC.0000000000000865>.
54. Student (1908). *Biometrika - The Probable Error of a Mean*. Biometrika Trust (Vol. 6, No. 1), 1–25.
55. Tamburro, Robert F./Barfield, Raymond C./Shaffer, Michele L./Rajasekaran, Surender/Woodard, Paul/Morrison, R. Ray/Howard, Scott C./Fiser, Richard T./Schmidt, Jeffrey E./Sillos, Elaine M. (2008). Changes in outcomes (1996-2004) for pediatric oncology and hematopoietic stem cell transplant patients requiring invasive mechanical ventilation. *Pediatric critical care medicine : a journal of the Society of Critical Care Medicine and the World Federation of Pediatric Intensive and Critical Care Societies* 9 (3), 270–277. <https://doi.org/10.1097/PCC.0b013e31816c7260>.
56. The ARDS Network (2000). Ventilation with Lower Tidal Volumes as Compared with Traditional Tidal Volumes for Acute Lung Injury and the Acute Respiratory Distress Syndrome. *The New England Journal of Medicine* (342), 1301–1308.
57. The Pediatric Acute Lung Injury Consensus Conference Group (2015). Pediatric acute respiratory distress syndrome: consensus recommendations from the Pediatric Acute Lung Injury Consensus Conference. *Pediatric critical care medicine : a journal of the Society of Critical Care Medicine and the World Federation of Pediatric Intensive and Critical Care Societies* 16 (5), 428–439. <https://doi.org/10.1097/PCC.0000000000000350>.
58. Thomas, Neal J./Shaffer, Michele L./Willson, Douglas F./Shih, Mei-Chiung/Curley, Martha A. Q. (2010). Defining acute lung disease in children with the oxygenation saturation index. *Pediatric critical care medicine : a journal of the Society of Critical Care Medicine and the World Federation of Pediatric Intensive and Critical Care Societies* 11 (1), 12–17. <https://doi.org/10.1097/PCC.0b013e3181b0653d>.
59. Ware Lorraine B./Matthay Michael A. (2000). The Acute Respiratory Distress Syndrome. *The New England Journal of Medicine* (342), 1334–1349.
60. Wohlfarth, Philipp/Beutel, Gernot/Lebiedz, Pia/Stemmler, Hans-Joachim/Staudinger, Thomas/Schmidt, Matthieu/Kochanek, Matthias/Liebregts, Tobias/Taccone, Fabio Silvio/Azoulay, Elie/Demoule, Alexandre/Kluge, Stefan/Svalebjørg, Morten/Lueck, Catherina/Tischer, Johanna/Combes, Alain/Böll, Boris/Rabitsch, Werner/Schellongowski,

- Peter (2017). Characteristics and Outcome of Patients After Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplantation Treated With Extracorporeal Membrane Oxygenation for Acute Respiratory Distress Syndrome. *Critical Care Medicine* 45 (5), e500-e507. <https://doi.org/10.1097/CCM.0000000000002293>.
61. Yehya, Nadir/Servaes, Sabah/Thomas, Neal J. (2015). Characterizing degree of lung injury in pediatric acute respiratory distress syndrome. *Critical Care Medicine* 43 (5), 937–946. <https://doi.org/10.1097/CCM.0000000000000867>.
62. Yehya, Nadir/Thomas, Neal J./Khemani, Robinder G. (2018). Risk Stratification Using Oxygenation in the First 24 Hours of Pediatric Acute Respiratory Distress Syndrome. *Critical Care Medicine* 46 (4), 619–624. <https://doi.org/10.1097/CCM.0000000000002958>.
63. Zabrocki, Luke A./Brogan, Thomas V./Statler, Kimberly D./Poss, W. Bradley/Rollins, Michael D./Bratton, Susan L. (2011). Extracorporeal membrane oxygenation for pediatric respiratory failure: Survival and predictors of mortality. *Critical Care Medicine* 39 (2), 364–370. <https://doi.org/10.1097/CCM.0b013e3181fb7b35>.
64. Zinter, Matt S./McArthur, Jennifer/Duncan, Christine/Adams, Roberta/Kreml, Erin/Dalton, Heidi/Abdel-Azim, Hisham/Rowan, Courtney M./Gertz, Shira J./Mahadeo, Kris M./Randolph, Adrienne G./Rajapreyar, Prakadeshwari/Steiner, Marie E./Lehmann, Leslie (2022). Candidacy for Extracorporeal Life Support in Children After Hematopoietic Cell Transplantation: A Position Paper From the Pediatric Acute Lung Injury and Sepsis Investigators Network's Hematopoietic Cell Transplant and Cancer Immunotherapy Subgroup. *Pediatric critical care medicine : a journal of the Society of Critical Care Medicine and the World Federation of Pediatric Intensive and Critical Care Societies* 23 (3), 205–213. <https://doi.org/10.1097/PCC.0000000000002865>.

7 Erklärung zum Eigenanteil

Die Arbeit wurde in der Klinik für Kinder- und Jugendmedizin des Universitätsklinikums Tübingen (Abteilung Kinderheilkunde II: Kardiologie, Pulmologie, Intensivmedizin) unter Betreuung von Herrn Privatdozent Dr. med. Felix Neunhoeffer durchgeführt.

Die Konzeption der Studie erfolgte in Zusammenarbeit mit Frau Oberärztin Dr. med. Ellen Heimberg und Herrn Oberarzt Privatdozent Dr. med. Felix Neunhoeffer.

Die Erhebung, Recherche und Analyse der Daten wurden nach Anleitung durch Herrn Privatdozent Dr. med. Felix Neunhoeffer von mir eigenständig durchgeführt.

Die statistische Auswertung erfolgte nach Anleitung durch Herrn Oberarzt Dr. med. Norbert Braun eigenständig durch mich.

Ich versichere, das Manuskript selbständig verfasst zu haben und keine weiteren als die von mir angegebenen Quellen verwendet zu haben.

Tübingen, den 12.12.2022

Stella Wahl

8 Danksagung

Zuallererst möchte ich Herrn Privatdozent Dr. med. Felix Neunhoeffer für das interessante und anspruchsvolle Promotionsthema danken. Außerdem möchte ich mich bei ihm dafür bedanken, dass er mir während des gesamten Projektes stets mit Rat zur Seite stand.

Ein Dank geht auch an Frau Dr. med. Ellen Heimberg und Herrn Dr. med. Norbert Braun für die Betreuung dieser Promotion.

Ebenso möchte ich mich bei der Stiftung Begabtenförderung berufliche Bildung (SBB) bedanken, welche mir während des Studiums ideell und finanziell eine besondere Stütze war.

Von Herzen möchte ich mich zudem bei meiner Familie und meinen Freunden bedanken, die mich während des Weges bis zum Studium und darüber hinaus enorm unterstützt haben und auch weiterhin begleiten.

Mein größter Dank gilt meinem Ehemann Dominik, der zu jeder Zeit an meiner Seite war und mich immer motivierend unterstützte sowie meiner Tochter Nala, die mich einen Löwenanteil der Zeit des Promotionsprojektes in meinem Bauch oder schlafenderweise in der Trage begleitete.