

Aus der Klinik für Anästhesiologie

(Prof. Dr. med. M. Quintel)

der Medizinischen Fakultät der Universität Göttingen

Einfluss einer Statin-Therapie auf das Überleben
von Patienten mit Sepsis-assoziiertem ARDS

INAUGURAL-DISSERTATION

zur Erlangung des Doktorgrades

der Medizinischen Fakultät der

Georg-August-Universität zu Göttingen

vorgelegt von

Maximilian Steinau

aus Aachen

Göttingen 2016

Dekan: Prof. Dr. rer. nat. H. K. Kroemer

Referent/in: Prof. Dr. med. José Hinz

Ko-Referent/in: Prof. Dr. med. Michael Koziolk

Drittreferent/in: PD Dr. med. Antonia Zapf

Datum der mündlichen Prüfung: 29.06.2017

Hiermit erkläre ich, die Dissertation mit dem Titel "Einfluss einer Statin-Therapie auf das Überleben von Patienten mit Sepsis-assoziiertem ARDS" eigenständig angefertigt und keine anderen als die von mir angegebenen Quellen und Hilfsmittel verwendet zu haben.

Göttingen, den

(Unterschrift)

Die Ergebnisse dieser Dissertation wurden publiziert:

Mansur A, Steinau M, Popov AF, Ghadimi M, Beissbarth T, Bauer M, Hinz J (2015): Impact of statin therapy on mortality in patients with sepsis-associated acute respiratory distress syndrome (ARDS) depends on ARDS severity: a prospective observational cohort study. *BMC Med* 13, 128, 1-12

Inhaltsverzeichnis

Inhaltsverzeichnis	I
Abkürzungsverzeichnis	III
1 Einleitung	1
1.1 Die Definition des ARDS	1
1.2 Epidemiologische Aspekte des ARDS	4
1.3 Pathogenese und Pathologie des ARDS	7
1.3.1 Pathogenese des ARDS.....	8
1.3.2 Pathologie des ARDS	11
1.4 Therapie des ARDS	12
1.4.1 Leitliniengerechte Beatmung und Flüssigkeitsrestriktion	12
1.4.2 Medikamentöse Therapie des ARDS	16
1.4.3 Weiterführende Therapieoptionen.....	18
1.5 Therapeutische Ansätze mit Statinen bei ARDS.....	19
1.6 Ziel der Untersuchung.....	20
2 Material und Methoden	21
2.1 Patientenkollektiv	21
2.2 Kriterien für die Sepsis-Erkrankung und Überprüfung hinsichtlich ARDS.....	22
2.3 Datenerhebung	24
2.3.1 Generelle Patientendaten	25
2.3.2 Daten über den Gesundheitszustand vor Sepsis-Beginn	26
2.3.3 Daten der täglichen intensivmedizinischen Betreuung	27
2.3.4 Erhebung der mikrobiologischen Daten.....	29
2.4 Die Auswertung der Ergebnisse	29
3 Ergebnisse der Untersuchung	30
3.1 Aufteilung und Ausgangswerte des gesamten Kollektivs	30
3.2 Ergebnisse bezüglich der Sterblichkeitsrate	35
3.3 Ergebnisse der Risikoberechnung bei schwerem ARDS	38
3.4 Ergebnisse des klinischen Verlaufs bei schwerem ARDS	41
3.5 Ergebnisse des Keimspektrums und der Antibiotika bei schwerem ARDS	45
4 Diskussion der Ergebnisse	51
4.1 Der Einfluss auf das Überleben bei Sepsis-assoziiertem ARDS	51
4.2 Positionierung innerhalb aktueller Forschung	53

4.3 Mögliche Ursachen eines positiven Effekts der perihospitalen Statin-Therapie	55
4.4 Mögliche weitere Einflüsse der perihospitalen Statin-Therapie.....	62
4.5 Limitationen der Untersuchung	63
5 Fazit der Untersuchung	65
6 Literaturverzeichnis.....	68
Abbildungsverzeichnis	76
Tabellenverzeichnis.....	78

Abkürzungsverzeichnis

ARDS	<i>Acute respiratory distress syndrome</i>
ALI	<i>Acute lung injury</i>
AECC	<i>American-European Consensus Conference</i>
APACHE	<i>Acute Physiology And Chronic Health Evaluation</i>
AF	Atemfrequenz
BMI	<i>Body mass index</i>
CMV	Zytomegalievirus
CPAP	<i>Continuous positive airway pressure</i>
CRP	C-reaktives Protein
EBV	Epstein-Barr-Virus
ECMO	Extrakorporale Membranoxygenierung
eNOS	endotheliale Stickstoffmonoxid-Synthase
FiO ₂	<i>Fraction of inspired oxygen</i>
GTP	Guanosintriphosphat
HSV	Herpes-simplex-Virus
IDDM	<i>Insulin-dependent diabetes mellitus</i>
KLF	<i>Krüppel-like-Factor</i>
kg/KG	Kilogramm Körpergewicht
MHC	<i>Major histocompatibility class</i>
mmHg	Millimeter Quecksilbersäule
NIDDM	<i>Non-insulin-dependent diabetes mellitus</i>
NF	<i>Nuclear factor</i>
NO	Stickstoffmonoxid
PaO ₂	arterieller Sauerstoffpartialdruck in mmHg
PCT	Procalcitonin
PEEP	<i>Positive endexpiratory pressure</i>
SNARE	<i>Soluble N-ethylmaleimide-sensitive-factor attachment receptor</i>
SpO ₂	periphere Sauerstoffsättigung
VCAM	<i>Vascular cell adhesion molecule</i>
V _T	Tidalvolumen
ZNS	zentrales Nervensystem

1 Einleitung

Das *acute respiratory distress syndrome* (ARDS) tritt als Folge einer akuten Entzündungsreaktion der Lunge auf, die ihrerseits durch eine direkte oder indirekte Schädigung des Lungengewebes ausgelöst wird. Begleitet wird die Entzündungsreaktion von der Entstehung eines alveolären Ödems sowie von histologischen Umbauvorgängen innerhalb der Alveolen. Im weiteren Verlauf der Erkrankung kann es zu einer schwer therapierbaren Hypoxämie und zum Tod durch Multiorganversagen kommen. Im Röntgenbild des Thorax zeigen sich dabei die für dieses Krankheitsbild typischen Veränderungen im Sinne bilateraler Verschattungen. Obwohl das Syndrom bereits vor 40 Jahren das erste Mal beschrieben wurde, sind die Therapiemöglichkeiten nach wie vor eingeschränkt. Noch immer verstirbt ein Großteil der Erkrankten, und auch die Zahl der Neuerkrankungen konnte bisher nicht eingedämmt werden (*Baron und Levy 2016; Blondonnet et al. 2016*).

1.1 Die Definition des ARDS

Das Syndrom des akuten Lungenversagens beschreibt eine komplexe Symptomatik, die nicht mittels eines einfachen, klinisch beweisenden Tests diagnostiziert werden kann. Ähnlich wie die rheumatische Arthritis oder die Depression wird das ARDS über einen Symptomkomplex definiert (*Ferguson et al. 2005a*). Sind alle Symptome der Definition bei einem Patienten vorhanden, kann das Syndrom des akuten Lungenversagens diagnostiziert werden. Die Definition des ARDS hat sich im Laufe der Zeit weiter entwickelt und dabei erhebliche Veränderungen bei der Festlegung der Symptome erfahren. Die derzeit gültige Version ist die Berliner Definition (*Ranieri et al. 2012*), in der vier Hauptkriterien beschrieben werden, auf die im Folgenden näher eingegangen werden soll.

Die erste Definition wurde von Ashbaugh et al. im Jahr 1967 aufgestellt. Grundlage war eine übereinstimmende Symptomatik, die bei zwölf Patienten aufgetreten war, mit plötzlich einsetzender Tachypnoe, Hypoxämie und einem Verlust der Dehnbarkeit des Lungengewebes. Auffällig war, dass bei den Patienten mit den damals üblichen therapeutischen Beatmungstechniken keine Verbesserung des Zustands erzielt werden konnte (*Ashbaugh et al. 1967*). Im Jahre 1988 präzisierten Murray et al. die Definition des ARDS. In dieser Studie wurde erstmals das akute Lungenversagen in die drei Stadien „mild“, „moderat“ und „schwer“ eingeteilt (*Murray et al. 1988*). Vier Jahre später tagte ein Komitee im Jahr 1992 in Barcelona und Miami, aus dem 1994 die *American-European Consensus Conference*

Definition als erste übergreifende gemeinsame Definition hervorging (*Bernard et al. 1994*). Ein wichtiger Umstand, da eine präzise einheitliche Definition vonnöten war, um das Vorschreiten von Forschungen und Therapiemöglichkeiten zu vereinfachen (*Raghavendran und Napolitano 2011*).

Über die Jahre der Anwendung der *AECC*-Definition zeigten sich jedoch Probleme. Im Rahmen einer Studie wurden Autopsie-Berichte von Patienten mit den klinischen Diagnosen der Patienten verglichen. Bei einem pathologischen Befund der Lunge, wie er beim ARDS auftritt, war nur in 47,5% der Fälle die Diagnose „ARDS“ schon in der angefertigten Patientenakte gestellt worden. Dies ließ vermuten, dass viele Fälle von akutem Lungenversagen nach wie vor unentdeckt blieben (*Ferguson et al. 2005b*). Außerdem wurde in dieser Studie die *AECC*-Definition hinsichtlich ihrer „Sensitivität“ und „Spezifität“ beurteilt. Dabei zeigte sich, dass die *AECC*-Definition eine schlechte „Spezifität“ aufwies. So konnte es vorkommen, dass durch die Verwendung dieser Definition bei Patienten fälschlicherweise ein ARDS diagnostiziert wurde. Die *AECC*-Definition fand dennoch für eine Dauer von 18 Jahren von den meisten Ärzten Anwendung (*Ferguson et al. 2005b*).

Aufgrund der Erfahrungen mit den Unzulänglichkeiten der *AECC*-Definition berief die Europäische Gemeinschaft für Intensivmedizin ein Expertengremium ein, welches mit Billigung des *AECC* die Definition von 1994 überprüfen sollte (*Ranieri et al. 2012*). Die in diesem Gremium neu entwickelte Definition wurde empirisch anhand von 4188 Patientendatensätzen überprüft und in der Folge zu einer Endversion ausgearbeitet. Der Kongress tagte in Berlin und war somit namensgebend. Bei der Erstellung der neuen Kriterien achtete man auf die Zuverlässigkeit der Definition und auf eine möglichst einfache Bestimmbarkeit im klinischen Alltag. Darüber hinaus sollte eine hohe Chance bestehen, den Erfolg einer Therapie voraussagen zu können (*Ranieri et al. 2012*).

Bereits bei der ersten vorläufigen Version der Definition strich das Gremium die vorherige Bezeichnung *acute lung injury* (ALI) aus der Definition. Dies, da sie durch viele Ärzte häufig irrtümlich auch für weniger schwere Hypoxämie verwendet wurde. Stattdessen unterteilte man das ARDS in die bereits von Murray et al. vorgeschlagenen drei Kategorien „mild“, „moderat“ und „schwer“. Vier Hauptkriterien sollten die Diagnose eines ARDS erlauben:

- Der Symptombeginn darf nicht mehr als eine Woche zurückliegen, oder es muss eine aktuelle Verschlechterung der respiratorischen Situation eingetreten sein.
- Im Röntgenbild des Thorax müssen bilaterale Infiltrate vorhanden sein. Diese dürfen nicht gänzlich durch anderweitige Pathologien, wie beispielsweise Pleura-Ergüsse, erklärbar sein.
- Entstandene Lungenödeme dürfen nicht vollständig auf ein Versagen der kardialen Pumpleistung oder eine Flüssigkeitsüberlastung des Kreislaufs zurückzuführen sein.
- In der finalen Version wurde die Einteilung in die drei Schweregrade anhand des Quotienten von $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$, dem sogenannten „Oxygenierungsindex nach Horovitz“, beschlossen. Dieser Quotient errechnet sich somit aus dem Wert des arteriellen Sauerstoffpartialdrucks, geteilt durch die inspiratorische Sauerstoffkonzentration. So wurde bei einem Wert von ≤ 300 mmHg und > 200 mmHg von der milden Verlaufsform, bei Werten von ≤ 200 mmHg und > 100 mmHg von der moderaten – und entsprechend bei Werten von ≤ 100 mmHg von der schweren Verlaufsform gesprochen. Bei allen drei Stadien sollte ein minimaler PEEP von 5 cm H_2O als Beatmungsparameter eingestellt sein (*Ranieri et al. 2012*).

Berlin-Definition: Acute Respiratory Distress Syndrome

Beginn:	Innerhalb einer Woche akut oder Verschlechterung von Symptomen
Röntgen-Thorax ^a :	Bilaterale Infiltrate, nicht erklärbar durch Ergüsse/Tumoren/Lungenkollaps
Herkunft des Lungenödems:	Nicht erklärbar durch Linksherzversagen oder Flüssigkeitsüberschuss
Oxygenierungsstörung:	Mild $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 = 201-300$ mit PEEP oder CPAP ≥ 5 cm H_2O Moderat $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 = 101-200$ mit PEEP ≥ 5 cm H_2O Schwer $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 = < 100$ mit PEEP ≥ 5 cm H_2O

^a auch Computertomographie möglich

Abbildung 1: *Acute Respiratory Distress Syndrome*, die Berliner Definition
Erstellt nach einem Vorbild von Ranieri et al. 2012, S.

Diese verbesserte, endgültige Version der Definition des ARDS ersetzte von da an im klinischen Gebrauch weitestgehend die vorherige Definition des AECC. Die Einberufung

eines internationalen Expertengremiums zur Erstellung der Definition, mit anschließender empirischer Evaluation, darf als in der Intensivmedizin bis dato einzigartiger Vorgang angesehen werden (*Ranieri et al. 2012*).

1.2 Epidemiologische Aspekte des ARDS

Es gibt viele verschiedene Angaben über die Neuerkrankungsrate des Syndroms des akuten Lungenversagens. Ursächlich hierfür sind die Uneinigkeit hinsichtlich der gemeinsamen Definition und die unterschiedlichen untersuchten Populationen und daraus resultierenden Schlussfolgerungen, welche zu verschiedenen Ergebnissen hinsichtlich der Inzidenz führten. Weiterhin wurden Studien dafür kritisiert, nicht repräsentativ genug für die allgemeine Bevölkerung zu sein, die Patienten nur über einen Zeitraum von unter zwei Monaten beobachtet zu haben oder nur auf der Auswertung von Datenbanken zu basieren. Andere Studien wiederum arbeiteten mit eigenen, strengeren Einschlusskriterien (*Goss et al. 2003*).

Im Rahmen einer zweimonatigen prospektiven multizentrischen Studie in Berlin aus dem Jahre 1991 konnte eine Neuerkrankungsrate von drei Fällen pro 100 000 Einwohner pro Jahr beobachtet werden (*Lewandowski et al. 1995*). Bei einer vergleichbaren Studie aus dem Jahre 1999 in Australien wurden 28 Fälle auf 100 000 Einwohner registriert (*Bersten et al. 2002*). Im selben Jahr berichtete eine Publikation, die Patientendaten aus Schweden, Dänemark und Island ausgewertet hatte, von 13,5 Fällen auf 100 000 Einwohner (*Luhr et al. 1999*). Betrachtet man die Ergebnisse dieser Studien insgesamt, so liegt die Neuerkrankungsrate an ARDS bei 3 bis 28 Fällen auf 100 000 Einwohner mit starken Abweichungen abhängig von der geographischen Region.

Auch neuere Studien kommen zu unterschiedlichen Ergebnissen. In einer 2005 im *New England Journal of Medicine* erschienenen Studie lag die Inzidenz von ARDS bei 58,7 Fällen pro 100 000 Personen pro Jahr. Diese Studie berücksichtigte einen Zeitraum von annähernd einem Jahr und war auf den Bezirk *King County in Washington, USA* beschränkt (*Rubinfeld et al. 2005*).

Im Jahr 2014 erschien eine Übersichtsarbeit, welche die Ergebnisse von vier Studien aus Europa und den USA miteinander vergleicht. Dabei stellte sich heraus, dass sich die Inzidenz vom ARDS in den letzten zehn Jahren nicht grundlegend verändert hat, jedoch in Europa weitaus niedriger als in den USA ist (*Villar et al. 2014*). In den aus Europa zitierten Studien

fanden sich Neuerkrankungsraten von fünf (*Linko et al. 2009*) und 7,2 Fällen (*Villar et al. 2011a; Sigurdsson et al. 2013*) auf 100 000 Einwohner pro Jahr. Die Studie aus den USA berichtete über eine Senkung von 81 zu 38,3 Fällen pro 100,000 Einwohner pro Jahr innerhalb von acht Jahren (*Li et al. 2011*). Auch bei den aktuellen Studien gibt es somit unterschiedliche Ergebnisse zur Inzidenz, mit deutlichen Abweichungen je nach geographischer Lage des Untersuchungsgebiets.

Nicht nur für die Neuerkrankungsrate, sondern auch für die Sterblichkeit bei ARDS liegen unterschiedliche Ergebnisse vor. Seit 1967 wurden über 50 000 klinische, experimentelle und wissenschaftliche Studien über ARDS im Internet via *Pubmed* veröffentlicht (*Villar et al. 2011b*). Genau wie bei der Inzidenz gab es auch hinsichtlich der Mortalität bis 1994 keine einheitliche Definition für ARDS und somit erfolgte der Einschluss in Untersuchungen teilweise nach inzwischen obsoleten Kriterien (*Rubinfeld et al. 2005*). Mitte der achtziger Jahre verstarben ungefähr 65% der Patienten, die an einem akuten Lungenversagen litten (*Fowler et al. 1983; Montgomery et al. 1985; Baumann et al. 1986*).

Eine Studie, welche 89 andere Studien aus dem Zeitraum von 1984 bis 2006 überprüfte, kam zu dem Ergebnis, dass die mittlere Sterblichkeit in diesem Zeitraum bei 44,3% lag. Zusätzlich erfolgte eine Einteilung der Studien danach, ob die Daten „vor“ oder „nach“ der ersten gemeinsamen Definition von 1994 erhoben worden waren. Demnach lag die Mortalität auch nach der gemeinsamen Definition noch bei 44% (*Phua et al. 2009*). In der Zeit von 2000 bis 2014 gab es drei Studien aus Europa und eine aus den USA. In diesen wurde die Mortalität des ARDS unter der Berücksichtigung der einheitlichen Definition des *AECC* untersucht. Demnach verstarben trotz der Möglichkeiten der modernen Medizin immer noch 40 bis 50 Prozent der Patienten (*Villar et al. 2014*).

Erste Studien, die nur Patienten mit ARDS nach der aktuellen „Berliner Definition“ einschlossen, berichteten über eine Neuerkrankungsrate von 32 Fällen pro 100 000 Personen pro Jahr und einer Sterblichkeit von 35 Prozent. Hierbei wurde ein Zeitraum von 28 Tagen berücksichtigt (*Hernu et al. 2013*). Anhand von hochgerechneten Einwohnerzahlen wurde geschätzt, dass es in den USA im Jahr 2030 jährlich 335 000 Erkrankungen an ARDS, mit 147 000 Todesfällen geben könnte (*Rubinfeld et al. 2005*). Betrachtet man die aktuellen Ergebnisse insgesamt, so liegt die Wahrscheinlichkeit, an einem akuten Lungenversagen zu versterben, immer noch in einem höheren zweistelligen Prozentbereich.

Neben der Inzidenz und der Sterblichkeitsrate spielt auch die Ursachenforschung eine Rolle in der Epidemiologie. Als Ursache für das ARDS muss hier vor allem die Sepsis genannt werden. Hudson et al. fanden in einer von 1983 bis 1985 durchgeführten Studie die höchste Rate an Neuerkrankungen an ARDS bei Sepsis-Patienten. Annähernd jeder zweite war betroffen (*Hudson et al. 1995*). Zuvor wurde bereits in einer anderen Untersuchung berichtet, dass bis zu 40 Prozent der Patienten, die an einer Sepsis erkranken, auch ein ARDS entwickeln (*Wiener-Kronish et al. 1990*). Ähnliches konnte durch Rubenfeld et al. nachgewiesen werden, wonach an einer Sepsis erkrankte Patienten mit primärem pulmonalem Fokus zu 46% ein akutes Lungenversagen erlitten. War ein Patient aufgrund eines anderen Infekt-Fokus an einer Sepsis erkrankt, so war diese mit 33% immer noch eine häufige Ursache für die ARDS-Erkrankung (*Rubenfeld et al. 2005*). Vergleichbare Ergebnisse wurden 2007 publiziert, wonach Patienten mit einer Pneumonie zu 43,3% beziehungsweise an einer Sepsis erkrankte Patienten zu 32,1%, ein akutes Lungenversagen erlitten (*Ferguson et al. 2007*). Ebenfalls nahezu 33% Erkrankungsrate an ARDS bei parallel bestehender Sepsis konnte durch Zhai et al. in *Massachusetts* gefunden werden (*Zhai et al. 2009*).

Bei einer Studie, die ARDS-Patienten über einen Zeitraum von 23 Jahren verfolgte, zeigten sich ebenfalls Sepsis und Pneumonie als Hauptursachen der Erkrankung. Im Verlauf der 23 Jahre stieg die Pneumonie als ausschlaggebende Grunderkrankung für ein ARDS von 21% auf 35% an (*Sigurdsson et al. 2013*).

Aus diesen Untersuchungen ergibt sich, dass die Sepsis als Hauptursache für die Erkrankung an ARDS angenommen werden muss und darüber hinaus auch Einfluss auf die Überlebensprognose hat (*Fein und Calalang-Colucci 2000*). Schon vor 30 Jahren wurde beobachtet, dass die Sterblichkeit bei ARDS-Patienten in direktem Zusammenhang mit der Sepsis-Erkrankung steht. Bei 73% der innerhalb von drei Tagen verstorbenen ARDS-Patienten konnte eine Sepsis nachgewiesen werden (*Montgomery et al. 1985*). Sogar mit der korrekt durchgeführten antibiotischen Behandlung war die Überlebenswahrscheinlichkeit bei paralleler Sepsis gering (*Seidenfeld et al. 1986*). Daher kann sowohl die Sepsis (*Faruqi et al. 2008*) als auch das akute Lungenversagen als massives Problem für die Gesundheit bezeichnet werden (*Phua et al. 2008*).

1.3 Pathogenese und Pathologie des ARDS

ARDS kann nicht mit einer einfachen Diagnose bezeichnet werden. Es handelt sich vielmehr um ein klinisches Syndrom mit einer Vielzahl an parallel ablaufenden pathologischen Prozessen (*Silversides und Ferguson 2013*). Grundsätzlich ist das *Acute Respiratory Distress Syndrome* gekennzeichnet durch eine überschießende Entzündungsreaktion des Körpers, einhergehend mit dem Eindringen eines proteinreichen Ödems in den Alveolar-Raum. In der Folge kommt es zu einer diffusen Schädigung des alveolären Epithels, in dessen Verlauf das akute Lungenversagen entsteht (*Bernard et al. 1994*).

Als Ursache für diese Entzündungsreaktion des Körpers und für das Auftreten des ARDS als deren Folge kommen mehrere Faktoren in Frage. Wie bereits erwähnt, ist das Vorliegen einer Sepsis als der häufigste Grund anzusehen (*Fein und Calalang-Colucci 2000*). Sollten darüber hinaus noch Endotoxine der zugrunde liegenden Erreger der Sepsis im Blutkreislauf zirkulieren, ist die Wahrscheinlichkeit, ein ARDS zu erleiden, noch höher (*Bernard et al. 1994*). Als weitere Ursachen und Risikofaktoren für die Entwicklung eines ARDS sind das Vorliegen einer Pneumonie, der Zustand nach Aspiration, ein erlittenes Trauma oder eine Pankreatitis zu nennen. Auch mehrfache Bluttransfusionen oder eine Rauchgasinhalation können bei der Entwicklung eines ARDS eine Rolle spielen (*Hudson et al. 1995; Ware und Matthay 2000*). Um eine weitere Differenzierung vornehmen zu können, lassen sich die aufgezählten Ursachen hinsichtlich der durch sie verursachten Lungenschädigung in direkte und indirekte Risikofaktoren einteilen (*Piantadosi und Schwartz 2004*). So zählen die Pneumonie oder auch die Aspiration von Mageninhalt aufgrund ihrer unmittelbaren Wirkung auf das Lungengewebe zur Gruppe der direkten Lungenschädigung. Da es im Rahmen einer Sepsis oder im Verlauf einer Trauma-Behandlung zu einer Immunreaktion und darauf folgend zur Schädigung der Lunge kommen kann, zählen diese beiden Ursachen zu den indirekten Risikofaktoren für ein ARDS (*Ware und Matthay 2000*). Ungeachtet dessen, ob eine direkte oder indirekte Lungenschädigung vorliegt, führt die unkontrollierte Entzündungsreaktion in beiden Fällen zum Verlust der physiologischen Barriere-Funktion, wodurch es zum alveolären Ödem kommt (*Piantadosi und Schwartz 2004*).

1.3.1 Pathogenese des ARDS

Hauptverantwortlich für die Entstehung des ARDS sind die unkontrollierte Entzündungsreaktion und der Verlust der Barriere-Funktion von kapillarem Endothel sowie alveolärem Epithel (*Matthay et al. 2012*). Betrachtet man die Lunge eines Menschen, so sind die Alveolen von Lungengewebe umgeben. In der Nähe der Alveolen liegen innerhalb des Lungengewebes kleine Kapillaren. Der Raum zwischen Alveole und Kapillare wird als Interstitium bezeichnet. Die Kapillaren werden von Endothelzellen ausgekleidet, die Alveolen wiederum von alveolären Epithelzellen. Beide bilden eine physiologische Flüssigkeitsbarriere und auf beiden Zelltypen befinden sich verschiedene Rezeptoren. Diese Rezeptoren sind in der Lage, körperfremde oder auch körpereigene Moleküle zu binden, die auf eine bestehende Gefahr für den Organismus hinweisen. Als Folge kommt es zur Aktivierung des angeborenen Immunsystems (*Butt et al. 2016*). Zu diesen Rezeptoren gehören zum Beispiel *Toll-like-Rezeptoren*. Binden sich nun durch Zellschädigung beziehungsweise Apoptose entstandene zelluläre Bestandteile oder von Pathogenen sezernierte Lipopolysaccharide an diese Rezeptoren, so kommt es zur Aktivierung des angeborenen Immunsystems (*Opitz et al. 2010*). Teil des angeborenen Immunsystems sind verschiedene Leukozyten, wie zum Beispiel neutrophile Granulozyten und Makrophagen. Durch deren Aktivierung kommt es zur Freisetzung weiterer Entzündungsmediatoren. Dazu gehören beispielsweise Proteasen, Tumornekrosefaktoren, Interleukine, reaktive Sauerstoffspezies und Wachstumsfaktoren (*Matthay et al. 2012*). Eine Folge dieser Entzündungsmediatoren ist die Störung der physiologischen Flüssigkeitsbarriere. Zwischen den einzelnen Endothelzellen befinden sich Proteine, die im Normalfall zu einem lückenlosen Verschluss des Endothels führen. Diese auch als *Cadherine* bezeichneten Proteine werden nun durch die Mediatoren dahingehend beeinflusst, dass sie ihre Struktur verändern. In der Folge kommt es zu Leckagen des Endothels. So kann Flüssigkeit aus den Kapillaren in Richtung der Alveolen übertreten. Kommt es in der Folge zum Kontakt dieser Mediatoren mit dem alveolären Epithel, führt dies in ähnlicher Weise zu einer erhöhten Permeabilität und so zur Entstehung eines alveolären Ödems (*Matthay et al. 2012*).

Doch nicht nur die Entstehung der Ödeme ist Folge der Ausschüttung von Entzündungsmediatoren. Die Mediatoren führen ihrerseits zu einer weiteren Verstärkung der Immunreaktion und damit zu einer unkontrollierten Entzündung. Bei einem Teil der aktivierten Leukozyten handelt es sich, wie zuvor berichtet, um neutrophile Granulozyten.

Diese sind verformbar und können so im Normalfall die engen Kapillaren passieren. Bedingt durch die Entzündungsmediatoren werden die neutrophilen Granulozyten jedoch unflexibel und lagern sich somit in den Kapillaren ab (*Worthen et al. 1989*). Nachfolgend binden Liganden der neutrophilen Granulozyten an die Rezeptoren auf den Endothelzellen. Ist es dadurch zu einer festen Adhäsion gekommen, rollen die Granulozyten zunächst an der Membran des Endothels entlang und können durch die Endothelzellen in das dahinter liegende Gewebe gelangen. So zum Beispiel in die Alveolen (*Wang und Doerschuk 2002; Zemans et al. 2009*). Dieser Vorgang wird auch als transendotheliale Migration bezeichnet. Während dieser Migration schütten nun die Granulozyten weitere Mediatoren aus. Dazu zählen Toxine wie zum Beispiel Proteasen oder auch Peptide (*Grommes und Soehnlein 2011; Moraes et al. 2006*). Durch diese Mediatoren werden wiederum die Endothelzellen bis hin zum apoptotischen beziehungsweise nekrotischen Zelltod geschädigt. Durch den Zelltod erhöht sich als Folge die Permeabilität der Barriere und es kommt zur Freisetzung von Zellbestandteilen, die zu einer weiteren Aktivierung des Immunsystems führen, wodurch der Vorgang erneut beginnt (*Smedly et al. 1986; Ware und Matthay 2000*).

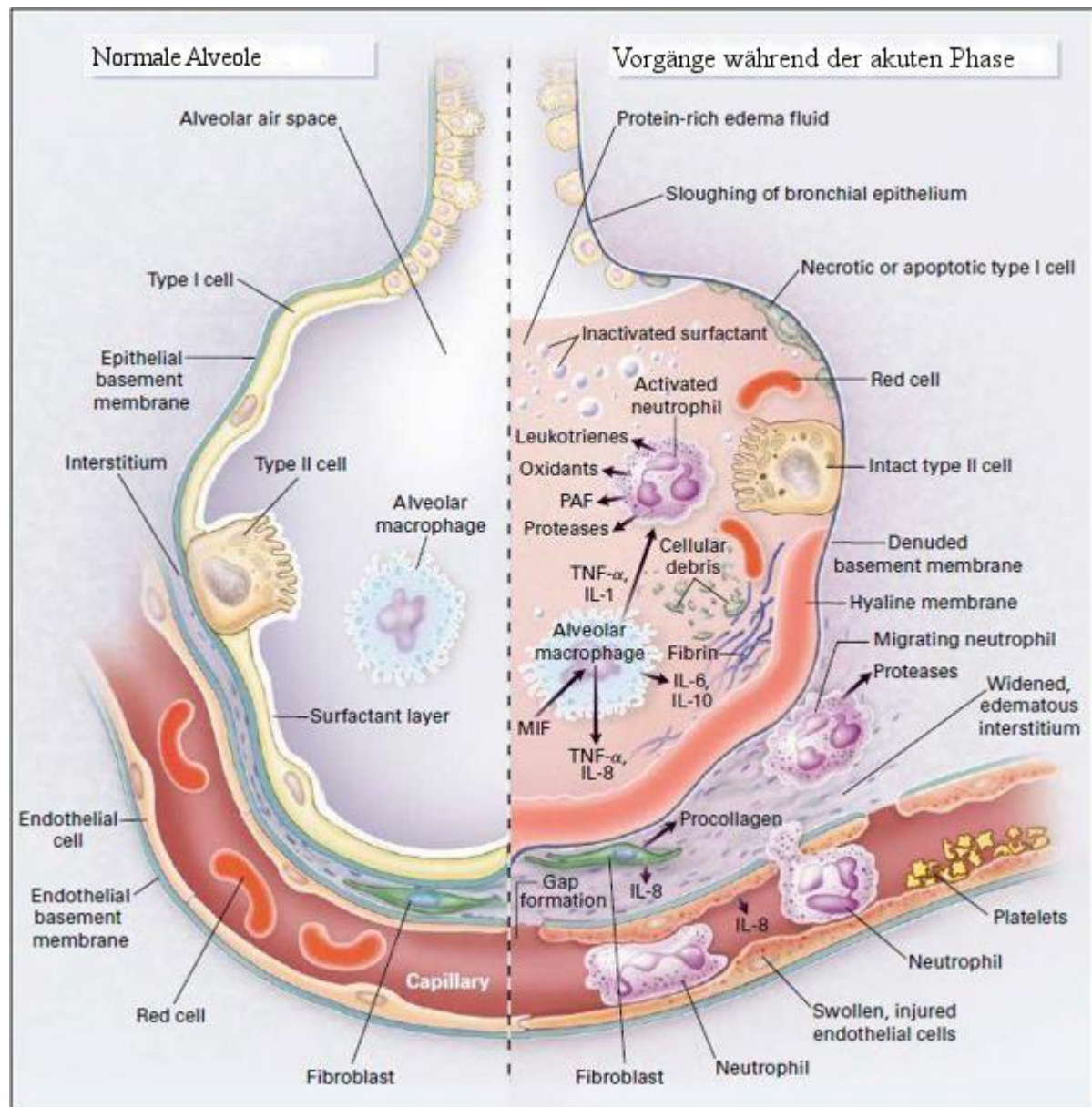


Abbildung 2: In der akuten Phase des Syndroms (rechter Bildabschnitt) kommt es zur Abstoßung von sowohl bronchialem als auch alveolärem Epithel danach auf den entblößten Basalmembranen zur Bildung von hyalinen Membranen. Weiterhin werden neutrophile Granulozyten gezeigt, die sich an das verletzte Kapillarendothel anheften und durch das Interstitium in den mit proteinreichem Ödem gefüllten Alveolar-Raum eindringen. Im Alveolar-Raum selbst ist ein alveolärer Makrophage zu sehen, welcher durch Zytokin, Interleukin - und Tumornekrosefaktorsekretion weitere Granulozyten aktiviert. Durch die Granulozyten ihrerseits kommt es zur Freisetzung von Proteasen, Oxidantien und auch gerinnungsaktivierenden Substanzen. Weitere sezernierte Zytokine, wie zum Beispiel Interleukin 1, tragen zur Bildung von extrazellulärer Matrix durch Fibroblasten-Aktivierung bei. Weiterhin ist es durch das proteinreiche intraalveoläre Ödem zur Inaktivierung des *Surfactants* gekommen. Modifiziert nach einem Vorbild von Ware und Matthay 2000, S.

1.3.2 Pathologie des ARDS

Durch den Kontakt des alveolären Epithels mit Entzündungsmediatoren kommt es nicht nur zu einer erhöhten Permeabilität der zellulären Barriere und in der Folge zum alveolären Ödem. Die Mediatoren lösen darüber hinaus eine lokale Entzündungsreaktion aus, durch die es zur diffusen alveolären Schädigung kommt. Durch die Anreicherung des Ödems in den Alveolen wird der Vorgang der diffusen alveolären Schädigung dann noch zusätzlich verstärkt (*Pierrakos et al. 2012*). Obwohl die histologischen Veränderungen der diffusen alveolären Schädigung bereits vor 40 Jahren beschrieben wurden, stellen sie immer noch den aktuellen Stand der Forschung dar (*Butt et al. 2016*). Erstmals beschrieben wurden der diffuse alveoläre Schaden zum einen durch Katzenstein et al. im Jahr 1976 (*Katzenstein et al. 1976*) und zum anderen durch Bachofen und Weibel (*Bachofen und Weibel 1977*). Grundsätzlich lassen sich die histologischen Veränderungen in drei Phasen unterteilen. In eine erste beziehungsweise „akute Phase“, in eine zweite „subakute Phase“ und in eine dritte „chronische Phase“ (*Butt et al. 2016*).

Normalerweise besteht das alveoläre Epithel aus zwei verschiedenen Zelltypen. Die flachen Typ I-Pneumozyten kleiden zu 90% die Alveolen aus und sind sehr empfindlich. Würfelförmige Typ II-Pneumozyten hingegen sind widerstandsfähiger, doch machen sie nur zehn Prozent der alveolären Oberfläche aus. Zu ihren Aufgaben gehören die *Surfactant*-Produktion, der Ionen-Transport sowie die Möglichkeit, sich zu Typ I-Zellen zu differenzieren, sollten diese zu sehr geschädigt worden sein (*Ware und Matthay 2000*).

Die erste Phase wird auch als exsudative Phase bezeichnet und spiegelt die histologischen Umbauvorgänge während der Entzündungsreaktion und des Ödems wieder (*Blondonnet et al. 2016*). Daher ist sie auch gekennzeichnet durch die Entstehung von Ödemen, durch Zellinfiltrate im Alveolar-Raum, durch die Bildung von hyalinen Membranen und durch das Auftreten von Epithel- beziehungsweise Endothelschäden. So wurden Patienten, die beispielsweise aufgrund einer Sepsis oder eines Traumas einer hochdosierten Sauerstofftherapie unterzogen werden mussten, histologisch hinsichtlich ihrer alveolären Schädigung untersucht. Anzeichen dafür sind eine Stauung der Kapillaren sowie intraalveoläre Ödeme. In der Folge kommt es zu zellulären Umbauvorgängen innerhalb des alveolären Epithels. Das ursprüngliche Epithel wird durch würfelförmige Zellverbände ersetzt, welche auch als hyaline Membranen bezeichnet werden (*Katzenstein et al. 1976*). Darüber hinaus wird das alveoläre Epithel teilweise bis zur kompletten Entblößung der

Basalmembran geschädigt, was einem großen Verlust an Typ I-Pneumozyten entspricht (*Bachofen und Weibel 1977*).

Die „subakute“ Phase ist gekennzeichnet durch einen Rückgang des Ödems, durch eine Proliferation von Typ II-Pneumozyten und durch den Beginn einer Fibroblasten-Infiltration. Sie geht der zuletzt folgenden, „chronischen“ Phase voraus. Hierbei kommt es zur Auflösung der neutrophilen Granulozyteninfiltrate und zum fibrotischen Umbau des alveolären Epithels durch Fibroblasten (*Bachofen und Weibel 1977*). Entgegen der früheren Meinung, die von einem statischen und chronologischen Verlauf ausging, zeigt sich ein zeitlich variabler und fließender Übergang zwischen den drei beschriebenen Phasen. Es können somit bei einem Patienten mit ARDS alle Stadien der diffusen alveolären Schädigung parallel existieren. Die im Rahmen der „chronischen“ Phase entstehende Fibrose kann im Sinne einer Lungenfibrose zu einer dauerhaft bestehenden schweren Lungenerkrankung führen (*Butt et al. 2016*).

1.4 Therapie des ARDS

Obwohl sowohl die Inzidenz als auch die Mortalität immer noch hoch sind, beschränkt sich die Therapie des ARDS derzeit darauf, eine möglichst schonende Beatmung der Patienten zu gewährleisten sowie einen Flüssigkeitsüberschuss des Körpers zu vermeiden (*Boyle et al. 2013*). Weitere Therapieansätze beinhalten medikamentöse Therapien, eine veränderte Lagerung des Patienten oder den Einsatz einer extrakorporalen Membranoxygenierung.

1.4.1 Leitliniengerechte Beatmung und Flüssigkeitsrestriktion

Das Optimum der mechanischen Beatmung besteht in der Minimierung einer iatrogenen Lungenschädigung mit gleichzeitig akzeptabler Oxygenierung und Decarboxylierung (*Silversides und Ferguson 2013*). Mehrere Einstellungen am Beatmungsgerät können zu einer iatrogenen Lungenschädigung führen. Kommt es beispielsweise durch zu hohe Beatmungsdrücke zur Überblähung der Alveolen, ist damit die Entstehung eines sogenannten Volutrauma möglich. Durch den so ausgelösten Stress auf das Gewebe verstärkt sich die lokale Entzündungsreaktion in der Lunge. In der Folge kann eine systemische Reaktion ausgelöst werden, die im schlimmsten Fall mit einem Multiorganversagen einhergeht. Ebenso kann durch einen wiederholten kompletten alveolären Kollaps bei Ausatmung, mit nachfolgender Aufdehnung bei Einatmung, ein sogenanntes Atelektrauma verursacht werden.

Auch ist es möglich, dass eine zu hohe Konzentration des Sauerstoffs sich toxisch auswirkt (*Plötz et al. 2004; Villar et al. 2011c*).

Um das Risiko genannte Schädigungen zu erleiden einzugrenzen, werden Patienten aktuell mit geringen Atemzugvolumina, unter der Verwendung von PEEP sowie mit geregelter Sauerstoffzusatz beatmet. (*Boyle et al. 2013*). Die Bezeichnung PEEP steht für *positive endexpiratory pressure*. Ziel ist es, den Druck innerhalb der Alveolen auch am Ende der Ausatmung im positiven Bereich zu halten. Dadurch wird ein Kollaps der Alveolen am Ende der Ausatmung verhindert. So kommt es zum einen zu weniger Scherkräften und zum anderen wird die Atemarbeit erleichtert. Des Weiteren wird durch die stetige Öffnung der Alveolen die funktionelle Residualkapazität erhöht (*Duncan et al. 1986*). Bezüglich der Toxizität des Sauerstoffs konnte in einer Studie beobachtet werden, dass zuvor gesunde Testpersonen, die für mehrere Stunden einer hohen Sauerstoffzufuhr ausgesetzt waren, eine Tracheobronchitis entwickelten (*Klein 1990*). Sollte eine Sauerstoffzufuhr mit hoher Konzentration über noch einen längeren Zeitraum erfolgen müssen, kann es zu weiteren Schäden kommen. So konnte eine Vermehrung von reaktiver Sauerstoffspezies in den Zellen und außerdem ein erhöhter Anteil von Plasmaalbumin in der bronchoalveolären Lavage festgestellt werden. Letzteres deutet bereits auf eine Schädigung der endothelialen Barriere hin, da Plasmaalbumin beim gesunden Menschen nicht in den Alveolar-Raum eindringen kann (*Davis et al. 1983*). Unter anderem aufgrund dieser Studien wird derzeit eine Sauerstoffsättigung der zugeführten Atemluft von bestmöglich unter 60% angestrebt (*Boyle et al. 2013*).

Wie zuvor beschrieben, ist der aktuelle Standard die Beatmung mit niedrigen Atemzugvolumina. Früher wurde dem Erreichen eines normalen arteriellen Sauerstoffpartialdrucks und eines normalen pH-Wertes mehr Bedeutung beigemessen. Nach heutigen Erkenntnissen gilt es vor allem, die Lunge vor Überblähung zu schützen (*Brower et al. 2000*). So kam es in der Vergangenheit dazu, dass Atemzugvolumina von bis zu 15 Milliliter pro Kilogramm Körpergewicht toleriert wurden (*Marini 1996*). In Tierversuchen mit ähnlichen Beatmungsvolumina kam es dabei zu Endo- und Epithelschäden der Lunge, zur Freisetzung von Entzündungsmediatoren und zu einer Atelektasenbildung (*Brower et al. 2000*). Das Umdenken erfolgte nach einer großangelegten Studie. Diese konnte nachweisen, dass die Sterblichkeitsrate bei Patienten mit ARDS, welche mit niedrigen Atemzugvolumina beatmet wurden, signifikant gesenkt werden konnte. Die Sterblichkeitsrate sank um 22% und die Gesamtanzahl an beatmungspflichtigen Tagen während des Krankenhausaufenthalts konnte ebenfalls reduziert werden. Auch wenn an einigen Behandlungstagen ein höherer

PEEP, eine höhere Sauerstoffkonzentration der zugeführten Atemluft und ein erniedrigter $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ Quotient toleriert werden mussten, war dennoch ein positiver Effekt niedriger Atemzugvolumina zu verzeichnen (*Brower et al. 2000*).

Das aktuelle Beatmungsprotokoll wird durch das ARDS-Netzwerk, einem Zusammenschluss der nationalen Gesundheitsinstitute für Herz-, Lungen- und Bluterkrankungen in den USA, empfohlen. Diese herausgegebene Leitlinie für die Beatmungseinstellungen orientiert sich entsprechend an der Studie von Brower et al. Das Netzwerk erforscht seit 20 Jahren die Behandlung des ARDS und versucht diese zu optimieren. Ziel bei der Beatmung ist ein Atemzugvolumen von sechs bis acht Millilitern pro Kilogramm Körpergewicht, wobei das ideale Gewicht geschlechtsspezifisch unter Zuhilfenahme verschiedener Faktoren berechnet wird. Die Atemfrequenz sollte 35 Atemzüge pro Minute nicht übersteigen und kann in Abhängigkeit vom pH-Wert angepasst werden.

pH-Wert Empfehlung des ARDS-Netzwerks

Ziel pH-Wert: 7,30-7,45

Therapie einer Azidose: (pH < 7,30)

Falls pH 7,15-7,30: AF erhöhen bis pH > 7,30 oder $\text{PaCO}_2 < 25$
(Maximale AF = 35).

Falls pH < 7,15: Atemfrequenz bis 35 erhöhen

Falls pH immer noch < 7,15 kann V_T in 1 ml kg/KG-Schritten erhöht werden bis pH > 7,15 (Plateaudruck kann 30 überschreiten).

Gabe von NaHCO_3 in Betracht ziehen.

Therapie einer Alkalose: (pH > 7,45) Wenn möglich AF reduzieren

Ziel Inspiration/Expiration: Empfohlen wird eine kürzere Dauer der Inspiration im Vergleich zur Expiration.

Abbildung 3: Empfehlungen zur Erreichung des Ziel-pH-Wertes bei der Beatmung

Erstellt nach einem Vorbild des Beatmungsprotokolls des ARDS-Netzwerks

http://www.ardsnet.org/files/ventilator_protocol_2008-07.pdf

AF = Atemfrequenz, V_t = Tidalvolumen = Atemzugvolumen, kg/KG = Kilogramm Körpergewicht

Grundsätzlich gilt ein physiologischer pH-Wert als Ziel. Sollte dieser aber zwischen 7,15 bis 7,3 liegen, so kann mittels einer Erhöhung der Atemfrequenz eine Korrektur versucht werden. Liegt eine noch stärkere Azidose vor, so kann das Atemzugvolumen erhöht werden beziehungsweise Natriumhydrogencarbonat gegeben werden.

Beatmungsprotokoll des ARDS Netzwerks:

Einschlusskriterien: Akuter Beginn von

1. PaO₂/FiO₂ ≤ 300
2. Bilaterale Infiltrate im Sinne eines Lungenödems
3. Kein klinischer Anhalt für ein Links-Herzversagen

Abschnitt 1: Beatmungseinstellungen

1. Berechnung des prognostizierten KG
Männlich = 50 + 0,91 x (Körpergröße in cm - 152,4 cm)
Weiblich = 45 + 0,91 x (Körpergröße in cm - 152,4 cm).
2. Einstellung der gewünschten Beatmungsform.
3. Einstellung so wählen, dass V_T = 8 ml pro kg/KG erreicht werden.
4. Reduktion des V_T um 1 ml pro kg/KG in Intervallen ≤ 2 Std. bis V_T = 6 ml pro kg/KG.
5. Einstellung der Atemfrequenz (nicht > 35/Minute).
6. V_T und AF so ins Verhältnis setzen, dass Ziel-pH-Werte und Ziel-Plateaudrucke erreicht werden.

Ziel der Sauerstoffsättigung: PaO₂ 55-88 mmHg oder SpO₂ 88-95%

Dabei sollte ein Minimum PEEP von 5 cm genutzt werden. Wird das Ziel der Sauerstoffsättigung nicht erreicht, kann der FiO₂/PEEP-Quotient wie im Folgenden verändert werden.

Niedriger PEEP/Hohe FiO₂

FiO ₂	0,3	0,4	0,4	0,5	0,5	0,6	0,7	0,7
PEEP	5	5	8	8	10	10	10	12

FiO ₂	0,7	0,8	0,9	0,9	0,9	1,0
PEEP	14	14	14	16	18	18-24

Hoher PEEP/Niedrige FiO₂

FiO ₂	0,3	0,3	0,3	0,3	0,3	0,4	0,4	0,5
PEEP	5	8	10	12	14	14	16	16

FiO ₂	0,5	0,5-0,8	0,8	0,9	1,0	1,0
PEEP	18	20	22	22	22	24

Ziel-Plateaudruck: ≤ 30 cm H₂O

Falls Plateaudruck > 30 cm H₂O: Reduktion der V_T im 1 ml kg/KG-Schritten (Minimum = 4 ml pro kg/KG).

Falls Plateaudruck < 25 cm H₂O und V_T < 6 ml kg/KG: Erhöhung des V_T in 1 ml kg/KG-Schritten bis der Plateaudruck > 25 cm H₂O erreicht oder das V_T = 6 ml kg/KG.

Falls Plateaudruck < 30 cm H₂O und Atemunregelmäßigkeiten auftreten: Erhöhung des V_T in 1 ml kg/KG-Schritten Bis zu 7 oder 8 ml kg/KG, sofern der Plateaudruck bei ≤ 30 cm H₂O bleibt.

Abbildung 4: Empfehlung der Beatmungseinstellungen

Erstellt nach einem Vorbild des Beatmungsprotokolls des ARDS-Netzwerks

http://www.ardsnet.org/files/ventilator_protocol_2008-07.pdf

AF = Atemfrequenz, V_T = Tidalvolumen = Atemzugvolumen, kg/KG = Kilogramm Körpergewicht, SpO₂ = periphere Sauerstoffsättigung

Die Sauerstoffsättigung sollte bei einem arteriellen Sauerstoffpartialdruck von 55-80 mmHg, beziehungsweise 88-95% bei peripherer Messung mittels Lichtabsorption, liegen. Um dies zu erreichen sind verschiedene Kombinationen aus PEEP und inspiratorischer Sauerstoffkonzentration möglich, allerdings sollte mindestens ein PEEP von 5 cm H₂O

vorliegen. Um die auf die Lunge wirkenden Scherkräfte möglichst gering zu halten, gilt ein Zielplateaudruck von 25 bis 30 Zentimetern als angemessen, gegebenenfalls zu erreichen über eine Angleichung des Tidalvolumens (*NHLBI ARDS Network 2008*).

Sollte der Quotient von $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ unter 100 liegen und damit auf eine längerfristig schlechte Oxygenierung hinweisen, besteht die Möglichkeit eines Rekrutierungsmanövers. Es handelt sich hierbei um eine kurzfristige Erhöhung der Beatmungsdrücke. Dies, um bereits verschlossene Alveolen und damit atelektatische Lungenareale wieder zu öffnen. Die am Gasaustausch teilnehmende Fläche an Alveolen wird dadurch vergrößert (*Silversides und Ferguson 2013*). Dabei gibt es eine Vielzahl verschiedener Manöver. Zum Beispiel können PEEP und Beatmungsplateaudruck über einen kurzen definierten Zeitraum angehoben oder über mehrere Schritte sukzessive erhöht werden. Mehrere Studien geben an, dass dadurch eine Verbesserung der klinischen Symptomatik, teilweise sogar eine Reduktion der Mortalität, erreicht wurde. Eine optimale Methode kann jedoch noch nicht empfohlen werden (*Santos et al. 2015*).

Eine ausgeglichene Flüssigkeitsbilanz ist eine weitere Säule der Therapie, da vor allem auch die Ödem-Bildung an der Entstehung des akuten Lungenversagens beteiligt ist. Das Hauptaugenmerk der Therapie richtet sich auf die Minimierung des hydrostatischen Drucks innerhalb der Gefäße, indem ein Flüssigkeitsüberschuss verhindert wird. So sollten Volumengaben als geringer Bolus erfolgen, um eine gute Titration zu ermöglichen. Diuretika und Ultrafiltration dienen als Möglichkeiten, die Flüssigkeitsbalance bei kreislaufstabilen Patienten wiederherzustellen, falls diese in einer Phase der Instabilität mehr Volumen zur Unterstützung benötigen sollten. Allerdings sollte gerade bei Patienten, die an der schwersten Form des ARDS leiden, eine übermäßige Flüssigkeitsausfuhr vermieden werden. Durch eine Hypovolämie steigt das Verhältnis von schlecht durchbluteten Kapillaren zu belüfteten Alveolen, wodurch die Hypoxie verstärkt werden kann (*Silversides und Ferguson 2013*).

1.4.2 Medikamentöse Therapie des ARDS

Die Pharmakotherapie wird ebenfalls in der Therapie des ARDS eingesetzt. Obwohl viele Therapieansätze in Studien geprüft wurden, konnte sich noch keine effektive Therapie etablieren (*Boyle et al. 2013*). Ein Ansatz besteht in der Verwendung von inhalativen Stickstoffmonoxiden. Dabei handelt es sich um starke, jedoch extrem kurzwirksame Medikamente zur Vasodilatation, mit denen die Durchblutung in gut belüfteten, aber vorher

schlecht durchbluteten Lungenarealen verbessert werden kann. Hierdurch lässt sich ein bestehendes Missverhältnis von belüfteten zu durchbluteten Lungenarealen verbessern. Derzeit handelt es sich bei dieser Therapieform allerdings lediglich um eine Notfallintervention, die bei reversibler, lebensbedrohlicher Hypoxie zum Einsatz kommen kann (*Silversides und Ferguson 2013*).

Eine weitere medikamentöse Therapie liegt in der Applikation von Muskelrelaxantien. Im Rahmen einer Studie zeigte sich, dass vor allem Patienten, die an der schwersten Form des ARDS erkrankt sind, von dieser Medikation profitieren können. Erhielten diese Patienten in den ersten 48 Stunden nach Krankheitsausbruch ein Muskelrelaxans, konnte die Anzahl an beatmungspflichtigen Tagen und auch das Auftreten von Barotraumata reduziert werden (*Papazian et al. 2010*). Durch die Herabsetzung der eigenen Skelettmuskelaktivität kommt es zu weniger gegensätzlichen Kontraktionen während des maschinellen Beatmungszyklus. Dadurch kann die Beatmung mit niedrigem Druck erfolgen, wodurch die Dehnbarkeit der Lunge nicht weiter reduziert wird. Da vor allem Patienten, welche an der schwersten Form des ARDS erkrankt sind, an einer reduzierten Dehnbarkeit leiden, profitieren vor allem diese Patienten von einer Blockade der motorischen Endplatte (*Boyle et al. 2013*). Darüber hinaus wird der generelle Sauerstoffverbrauch aller Muskeln gesenkt, wodurch die gemischtvenöse Sättigung und weiterhin der arterielle Sauerstoffpartialdruck verbessert wird (*Silversides und Ferguson 2013*).

Ein weiterer Versuch der medikamentösen Therapie des ARDS bezieht sich auf eine immunmodulatorische Therapie. Hierbei stehen vor allem Kortikosteroide im Vordergrund. Aufgrund der antientzündlichen Wirkungskomponente setzte man zu Beginn große Hoffnung in diese Art der Medikation. Dabei wurde sowohl die Prävention bei Risikopatienten als auch die Therapie selbst in diversen Studien getestet (*Boyle et al. 2013*). Bei älteren Studien, in welchen hohe Dosen von Kortikosteroiden zu einem frühen Krankheitszeitpunkt Anwendung fanden, konnte kein positiver Effekt nachgewiesen werden. Vielmehr erhöhte sich die Komplikationsrate durch zusätzliche Infekte neben der ursprünglichen Erkrankung (*Weigelt et al. 1985; Bernard et al. 1987*). Vereinzelt konnten auch positive Ergebnisse, zum Beispiel signifikant erniedrigte Entzündungsparameter oder eine verkürzte Beatmungs- und Verweildauer auf der Intensivstation, erzielt werden (*Meduri et al. 2007*). Ein regelmäßiger Erfolg hinsichtlich einer Veränderung der Sterblichkeitsrate konnte jedoch nicht beobachtet werden. Auch eine aktuelle Studie wies keinen positiven Effekt von Kortikosteroiden hinsichtlich einer Verbesserung der Mortalitätsrate von ARDS nach (*Zhang et al. 2015*).

Somit liegt insgesamt noch keine eindeutige Indikation zum Einsatz von Kortikosteroiden bei ARDS vor (*Silversides und Ferguson 2013*). Weiterhin wurden diverse andere antientzündliche, oder immunmodulatorische Substanzen getestet. Versuche einer Therapie mit nichtsteroidalen Antirheumatika, mit Ketokonazolen und neutrophilen-Elastase-Inhibitoren blieben ebenso erfolglos wie auch die Medikation mit direkten NF- κ B-Inhibitoren (*Pierrakos et al. 2012*). Bei NF- κ B handelt es sich um einen Transkriptionsfaktor, der mittels Alternierung der Genexpression erheblichen Einfluss auf eine Entzündungsreaktion nehmen kann (*Hayden und Ghosh 2004*).

Da es im Rahmen der Entzündungsreaktion zur Bildung von Mikrothromben kommen kann, zielen aktuelle Untersuchungen auf die Beeinflussung der Blutgerinnung mittels Heparin beziehungsweise Acetylsalicylsäure ab. Weiterhin wird ein möglicher Effekt durch Hemmung des *Angiotensin converting enzyme* untersucht, und auch die Stammzellforschung sowie epitheliale Wachstumsfaktoren sind Thema weiterer Studien (*Boyle et al. 2013*).

1.4.3 Weiterführende Therapieoptionen

Neben den bisher genannten Therapieoptionen bestehen weitere Ansätze. Zu erwähnen ist hier die Lagerung des Patienten auf dem Bauch während der Beatmung. Die postulierten Vorteile dieser Lagerung sind vielfältig (*Silversides und Ferguson 2013*). So kommt es zu einer vermehrten Rekrutierung der hinteren Lungenareale, welche sich durch eine größere Menge an Gewebe auszeichnen. Weiterhin wird die Masse des Herzens von der Lunge abgehoben sowie eine gleichmäßigere Belüftung aller Abschnitte ermöglicht. Obwohl die Sauerstoffaufnahme im Allgemeinen verbessert werden konnte, schien ein positiver Effekt auf die Überlebenswahrscheinlichkeit bisher dennoch auszubleiben. Da nun erste Studien von einem positiven Effekt auf die schwerste Form des ARDS berichten, sollte die Bauchlagerung gerade bei diesen Patienten durchgeführt werden (*Silversides und Ferguson 2013*).

Neben der Änderung der Lagerung besteht die Möglichkeit der Hochfrequenzbeatmung. Diese Notfallmaßnahme bei schwerwiegender Hypoxämie besteht aus einem sehr schnellen Wechsel zwischen negativen und positiven Atemdrücken bei durchschnittlich hohen Atemdruckmittelwerten. So können geringe Atemzugvolumina mit einer Frequenz von 300 bis zu 900 pro Minute appliziert werden (*Silversides und Ferguson 2013*). Es scheint, als würden weitere Lungenareale rekrutiert werden, wodurch eine bessere Belüftung und folglich eine bessere Sauerstoffaufnahme möglich wird. Dies geschieht, ohne der Lunge weiteren

Schaden zuzufügen (*Ali und Ferguson 2011*). Als letzte Therapieoption bei schwerem ARDS kann noch auf die extrakorporale Membranoxygenierung, kurz ECMO, zurückgegriffen werden. Patienten, bei denen mithilfe der schonenden Beatmung kein zufriedenstellender Gasaustausch erreicht werden kann, sollten demnach möglichst früh dieser Behandlung zugeführt werden, bevor ein irreparabler Schaden an der Lunge auftritt. Einschränkend für diese Therapieform ist jedoch, dass sie nur in großen Zentren zur Verfügung steht und als invasives Verfahren mit Komplikationen einhergehen kann (*Ali und Ferguson 2011*).

1.5 Therapeutische Ansätze mit Statinen bei ARDS

Neben den erwähnten Versuchen, das Immunsystem mittels verschiedenster Medikamente zu beeinflussen, rücken auch Statine in den Fokus der Therapieforschung bei ARDS. Dies liegt daran, dass sowohl in vitro als auch im Tiermodell eine verminderte Entzündungsreaktion des Körpers auf Lipopolysaccharide unter Statin-Therapie festgestellt werden konnte (*Shyamsundar et al. 2009*). Im Rahmen einer Studie ließ man gesunde Patienten Lipopolysaccharide von *Escherichia coli* inhalieren. Zuvor wies man sie einer Gruppe zu, in der sie über vier Tage vor der Inhalation entweder Statine bekamen oder ein Placebopräparat. Sechs Stunden nach der Inhalation führte man eine bronchoalveoläre Lavage durch. Es zeigte sich, dass in der mit Statinen behandelten Patientengruppe signifikant weniger neutrophile Granulozyten, einhergehend mit signifikant weniger Myeloperoxidasen in der Lavage, gefunden werden konnten. Neben der Reduktion dieses lysosomalen Enzyms konnte ebenfalls eine signifikante Senkung der von Makrophagen sezernierten Metallproteinasen sowie des Tumornekrosefaktors α nachgewiesen werden (*Shyamsundar et al. 2009*).

Es handelt sich hierbei um maßgebliche Bestandteile der Entzündungsreaktion. Diese Ergebnisse konnten vier Jahre zuvor im Tiermodell an Mäusen ebenfalls nachgewiesen werden. Auch hier erhielten die Tiere vor beziehungsweise nach der Inhalation von Lipopolysacchariden Statine. Anschließend wurde eine Lavage durchgeführt, sowie die Lunge histologisch untersucht. Im Vergleich zur Kontrollgruppe konnte auch hier in der mit Statinen behandelten Mauspopulation eine geringere Anzahl an neutrophilen Granulozyten sowie eine reduzierte Menge an Myeloperoxidasen gefunden werden. Darüber hinaus zeigten sich signifikant geringere Mengen an Albumin in der Lavage von Mäusen aus der Statingruppe. Dies deutet auf ein reduziertes kapilläres Leck hin, bedingt durch verminderte endotheliale Schädigung (*Jacobson et al. 2005*).

Zur Unterstützung der Annahme, dass diese Resultate sich positiv auf den gesamten Körper auswirken, kann eine Studie von 2011 angeführt werden. Auch hier wurde ein Patientenkollektiv mit Statinen therapiert, ein weiteres erhielt zur Kontrolle ein Plazebo. Alle Patienten wurden zum Zeitpunkt des Studieneinschlusses künstlich beatmet und litten an ARDS. Zwei Wochen nach Studienbeginn zeigte sich im mit Statinen behandelten Kollektiv ein signifikant verbesserter Unterschied der Organfunktionen im Vergleich zu der Plazebogruppe. So waren die erhobenen Werte zur Bewertung der Organfunktion im Bereich von Gerinnung, von Nierenfunktionen sowie der Herz-Kreislauf-Funktion besser. Letzteres nicht zuletzt, da ein signifikant höherer Bedarf an Vasopressoren in der Kontrollgruppe bestand. Da die signifikanten Verbesserungen erst ab dem 14. Tag auftraten, lässt sich vermuten, dass eine längere Statin-Therapie vonnöten sein könnte, um deutlichere Erfolge in der Verbesserung der Organfunktion zu erzeugen (*Craig et al. 2011*).

1.6 Ziel der Untersuchung

Bisherige Versuche einer immunmodulatorischen Therapie von ARDS, vor allem mit Glukokortikoiden, blieben erfolglos. In letzter Zeit rücken Statine aufgrund ihrer positiven immunmodulatorischen und antientzündlichen Effekte in den Fokus der Untersuchungen. Wie berichtet, wird vermutet, dass eine längere Statin-Therapie vor Erkrankungsbeginn erforderlich sein könnte, um den Krankheitsverlauf positiv zu beeinflussen. Durch die neue Definition des ARDS bestand die Möglichkeit, die einzelnen Schweregrade der Erkrankung genauer zu untersuchen. Aufgrund der starken Assoziation des ARDS mit Sepsis wurde das Kollektiv für diese Untersuchung aus Patienten mit Sepsis-assoziiertem ARDS zusammengestellt.

Das Ziel dieser Untersuchung bestand darin, einen möglichen Einfluss einer perihospitalen Statin-Therapie auf den klinischen Verlauf eines Sepsis-assoziierten ARDS zu untersuchen unter zusätzlicher Berücksichtigung der Krankheitsschweregrade. Dabei wurde der Aufenthalt auf der Intensivstation über einen maximalen Zeitraum von 28 Tagen beobachtet und die Patienten nach 90 Tagen erneut kontaktiert. Im Fokus der Untersuchung standen Patienten, die an der schwersten Form des ARDS erkrankt waren.

2 Material und Methoden

2.1 Patientenkollektiv

Als Studiendesign für diese Untersuchung wurde ein klinisch prospektives Studienmodell gewählt. Als Probanden kamen daher nur Patienten infrage, die akut an einer Sepsis erkrankt waren, darunter ein ARDS erlitten und sich zu dieser Zeit auf der Intensivstation in Behandlung befanden. Die Sichtung von neuen Patienten fand unter der Woche täglich, im Zeitraum von April 2012 bis September 2014 statt. Insgesamt wurden dabei 404 Patienten von den Intensivstationen 0117, 0118 und 1014 der Universitätsmedizin Göttingen in die Studie eingeschlossen. Grundsätzlich ausgeschlossen von der Studie waren Patienten:

- Unterhalb des 18. Lebensjahres
- Nicht-kaukasischer Abstammung
- Mit bestehender Schwangerschaft oder Stillzeit
- Mit immunsuppressiver- beziehungsweise Chemotherapie innerhalb der letzten sechs Wochen vor Einschluss
- Mit bestätigtem oder angenommenem Myokardinfarkt, ebenfalls innerhalb der letzten sechs Wochen
- Mit der Diagnose einer Herzinsuffizienz im Sinne der *NYHA (New York Heart Association)* Klassifikation, der Stufe Vier
- Leidend an einer Infektion mit dem Humanen Immundefizienz-Virus (HIV)
- Mit einer Überlebenswahrscheinlichkeit von unter 28 Tagen aufgrund einer unheilbaren Erkrankung inklusive einer Lungenerkrankung im Endstadium, einer Sauerstoffpflichtigkeit im häuslichen Umfeld, einer terminalen Nierenerkrankung sowie einer therapierefraktärer Krebserkrankung
- Mit Therapielimitierung im palliativen Sinne, also ohne die Option weiterer lebenserhaltender Maßnahmen
- Von neurologisch dauerhaftem vegetativen Status
- Ohne Zustimmung zur Teilnahme an der Studie. Gleiches galt für gesetzlich eingesetzte betreuende Personen
- Die selbst an der Studie mitwirkten sowie deren Familienangehörige

Die Ethikkommission der Georg-August-Universität Göttingen gab dem Ethikantrag der Studie im Januar 2012 statt (Aktenzeichen 15/1/12). Des Weiteren wurden die Prinzipien der Vereinbarung von Helsinki in ihrer 2008 in Seoul verabschiedeten Fassung eingehalten.

Vor Aufnahme in die Studie wurden die Patienten oder deren gerichtlich eingesetzte Betreuer über die Studie aufgeklärt. Hierbei wurden die Patienten über die Entstehung und das medizinische Krankheitsbild sowohl der Sepsis als auch des ARDS informiert und Intentionen und Zielsetzungen der Studie dargelegt. Weiterhin wurden die Patienten über rechtliche Bestimmungen hinsichtlich des Datenschutzes oder auch die Möglichkeit der Rücknahme ihrer Zustimmung zur Mitwirkung an der Studie aufgeklärt.

2.2 Kriterien für die Sepsis-Erkrankung und Überprüfung hinsichtlich ARDS

Zu Beginn des Jahres 2016 sind die Kriterien der Diagnose einer Sepsis erneuert worden (*Singer et al. 2016*). Nach der neusten Definition handelt es sich bei der Sepsis um eine lebensbedrohliche Organdysfunktion, die durch eine unkontrollierte Immunreaktion auf eine Infektion verursacht wird. Gegenüber medizinischen Laien darf von einer Verletzung des körpereigenen Gewebes, bedingt durch eine unkontrollierte Immunreaktion, gesprochen werden. Das Vorliegen einer Organdysfunktion wird mithilfe des *SOFA-Scores* (*Sequential Organ Failure Assessment Score*) bestimmt. Dieser bewertet die Funktion verschiedener Organsysteme. Dazu gehören die Atmung, die Blutgerinnung, die Leberfunktion, die Nierenfunktion, das Herz-Kreislauf-System und das zentrale Nervensystem (*Vincent et al. 1996*). Kommt es im Rahmen der Infektion zu einem akuten Anstieg des Gesamt-*SOFA-Scores* um ≥ 2 Punkte, so ist die Organdysfunktion und damit eine Sepsis gesichert. Darüber hinaus wurde als Neuerung der sogenannte *quick-SOFA* eingeführt. Damit kann bei Patienten mit vermuteter Infektion schon am Krankenbett eine Schnelldiagnose durchgeführt werden. Eine Sepsis liegt demnach dann vor, wenn zwei der drei folgenden Kriterien erfüllt sind: eine Atemfrequenz von mehr als 23 Zügen pro Minute, ein veränderter Wesenszustand oder ein systolischer Blutdruck von ≤ 100 mmHg. In der neusten Definition ist der septische Schock definiert durch eine persistierende Hypotonie, die den Einsatz einer Vasopressor-Therapie notwendig macht, um dabei den mittleren arteriellen Blutdruck nicht unter 65 mmHg sinken zu lassen. Liegt trotz adäquater Flüssigkeitssubstitution ein Laktat-Wert im Serum von > 2 mmol/l vor, kann ebenfalls ein septischer Schock diagnostiziert werden (*Singer et al. 2016*).

Zu Beginn dieser Untersuchung lag diese neue Definition noch nicht vor. Die Entscheidung ob ein potenzieller Patient unter einer Sepsis litt, richtete sich daher nach den vorherigen allgemeinen Sepsis-Kriterien der *American College of Chest Physicians/Society of Critical Care Medicine (ACCP/SCCM)* (Bone et al. 1992; Levy et al. 2003). Demnach liegt eine Sepsis vor, wenn eine systemische Entzündungsreaktion auf eine Infektion folgt. Die systemische Entzündungsreaktion ist wie folgt charakterisiert:

- Körpertemperatur $< 36^{\circ}\text{C}$ oder $> 38^{\circ}\text{C}$
- Herzfrequenz pro Minute > 90
- Atemfrequenz pro Minute > 20
- $\text{PaCO}_2 < 32 \text{ mmHg}$
- Anzahl von Leukozyten von < 4000 pro μl oder > 12000 pro μl
- Unreife Leukozyten im Blutausstrich $> 10\%$

Jeder auf den zuvor genannten Intensivstationen liegende Patient, wurde täglich hinsichtlich dieser Kriterien überprüft. Waren zwei dieser Kriterien erfüllt und hatte der Patient einen Infekt, so wurde er als an einer Sepsis leidend in die Studie eingeschlossen, sofern keines der Ausschlusskriterien vorlag.

Alle an einer Sepsis erkrankten Patienten wurden zusätzlich täglich auf das Vorliegen eines ARDS überprüft. Dabei wurden die Kriterien der Berliner Definition verwendet (Ranieri et al. 2012) (**Abbildung 1**):

- Auftreten innerhalb von einer Woche nach Erkrankungsbeginn beziehungsweise neuaufgetretene Verschlechterung der respiratorischen Situation
- Im Röntgen Thorax neuaufgetretene bilaterale Verschattungen, welche nicht vollständig durch Ergüsse, Lungenkollaps oder Tumoren erklärt werden können
- Ein vorliegendes Lungenödem kann nicht vollständig durch das Bestehen eines Linksherzversagens oder einen Flüssigkeitsüberschuss im Kreislauf erklärt werden. Wenn kein offensichtlicher Risikofaktor vorliegt, muss ein erhöhter hydrostatischer Druck objektiv ausgeschlossen werden. Zum Beispiel mittels Echokardiographie
- Vorliegen der milden Form des ARDS bei $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 > 200 \text{ mmHg}$ und $\leq 300 \text{ mmHg}$ sowie PEEP beziehungsweise CPAP von mindestens $5 \text{ cm H}_2\text{O}$
- Vorliegen der moderaten Form des ARDS bei $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 > 100 \text{ mmHg}$ und $\leq 200 \text{ mmHg}$, sowie PEEP von mindestens $5 \text{ cm H}_2\text{O}$

- Vorliegen der schweren Form des ARDS bei $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 \leq 100$ mmHg, sowie PEEP von mindestens 5 cm H₂O.

The image shows a screenshot of a web-based data entry form. It features a label 'ARDS Klassifikation (Berlin 2011):' followed by a dropdown menu. The dropdown menu is currently set to 'moderat' and has a small downward-pointing arrow on its right side. The entire form is enclosed in a light gray border.

Abbildung 5: Beispiel ARDS-Eintrag in die Datenbank

Alle für die jeweiligen Einteilungen notwendigen Parameter oder Schilderungen wurden dem Programm *ICCA* (©Phillips IntelliSpace) beziehungsweise dem Programm *Ixserv* (*Ixserv.4* Web client, ©ixmid software technologie gmbh) entnommen. Die jeweiligen Röntgenbilder wurden mithilfe des Programms *Centricity Enterprise Web V3.0* (©1995-2006 GE Medical Systems) erzeugt, die Befunde hieraus oder aus dem *ICCA* entnommen.

2.3 Datenerhebung

Nach Aufnahme eines Patienten in die Studie wurde die Datenerhebung durchgeführt. Ausgewertet wurden Arztbriefe beziehungsweise Verlegungsberichte, Operations- oder Befundberichte sowie telefonische Informationen der jeweiligen Hausärzte. Die Patientendaten lassen sich in drei Kategorien differenzieren:

- Generelle Patientendaten
- Daten über den Gesundheitszustand vor Sepsis-Beginn
- Daten der täglichen intensivmedizinischen Betreuung

Alle erhobenen Daten wurden in eine elektronische Datenbank eingefügt. Dabei waren mehrere Doktoranden in unterschiedlichem Ausmaß an der Pflege und Augmentation der Datenbank beteiligt. Zu den Doktoranden zählen: Bronja Hillebrecht, Benjamin Liese, Luisa von Gruben, Simon Wilmers, Yvonne Klee, Chang-Ho Hong und Sebastian Gerber. Die Datenbank wurde von den jeweiligen Doktoranden zu Untersuchungen hinsichtlich eines Zusammenhangs von verschiedenen genetischen Variationen mit dem Krankheitsverlauf verwendet. Der eigene Arbeitsaufwand bestand in einer zehnmonatigen täglichen Pflege der Datenbank, sowie der Aufnahme von etwa 200 Patienten in die Studie. Die tägliche Arbeit umfasste durchschnittlich acht Stunden.

2.3.1 Generelle Patientendaten

Aus Datenschutzgründen wurde der Patientennamen mittels einer Patientennummer anonymisiert. Neben Geschlecht und Geburtsdatum sind auch Größe und Gewicht zur Berechnung des BMI aufgenommen worden. Ebenfalls unterschieden wurde nach dem operativen Status. Zum Beispiel zwischen stattgefundener und nicht stattgefundener Operation und dabei darüber hinaus ob es sich um einen elektiven- oder notfallmäßigen Eingriff handelte.

The image shows a screenshot of a data entry form for patient information. It is divided into four sections:

- KH Aufnahme:** Includes fields for 'Datum' (07.10.2012), 'Uhrzeit' (05:33), 'Zuweiser' (intern), and 'Infektfokus primär' (Chirurgische Wunde). A text area for 'Grund der Krankenhausaufnahme' contains 'Sturz aus 5m Höhe'.
- ICU Aufnahme:** Includes 'Datum' (07.10.2012) and 'Uhrzeit' (11:16).
- ICU Entlassung:** Includes 'Datum' (23.10.2012), 'Uhrzeit' (17:00), '(intern/extern):' (intern), and 'lebend nach:' (IMC).
- KH Entlassung:** Includes 'Datum' (15.04.2013) and 'Uhrzeit' (13:47).

Abbildung 6: Beispiel für den Eintrag allgemeiner Patientendaten in die Datenbank

Ebenfalls Teil der Erhebung war der Fokus der Infektion. Um Aussagen über eine mögliche Beeinflussung des Mortalitätsrisikos oder die Dauer des Intensivstations- beziehungsweise Krankenhausaufenthalts treffen zu können, wurde das Datum der Stations- sowie der Krankenhausentlassung notiert. Um den Gesundheitszustand nach Ablauf von drei Monaten beurteilen zu können, kontaktierten die Studienbeteiligten die Patienten 90 Tage nach Entlassung erneut. Alle Daten sind aus den oben genannten Quellen erhoben worden. Um die generellen Daten komplettieren zu können, erfolgte wenn möglich zusätzlich die Aufnahme des Hausarztes in die Datenbank, um gegebenenfalls entstandene Fragen beantwortet zu bekommen.

2.3.2 Daten über den Gesundheitszustand vor Sepsis-Beginn

Wie zuvor beschrieben, wurden vorbestehende Arztbriefe und andere Dokumente über die bisherige Krankheitsgeschichte genutzt, um eine individuelle digitale Akte für jeden Patienten zu erstellen. Neben den oben genannten allgemeinen Daten gehörten die Vorerkrankungen als Risikofaktoren mit einhergehender Vormedikation zu den erfassten Informationen. Dabei fand eine Unterscheidung in kardiovaskuläre, die Atmung, das Nervensystem, den Verdauungsapparat, sowie die Niere, als auch das Immunsystem betreffende Krankheiten statt. Unter der Rubrik „Sonstige“ konnten weitere Vorerkrankungen aufgeführt werden, die sich nicht in die obigen Kategorien einordnen ließen.

The screenshot shows a web-based form for entering pre-sepsis conditions. It is organized into six main sections, each with a title and a list of conditions with checkboxes. Some checkboxes are checked, indicating they are present in the patient's history. Each section also includes a 'Sonstige:' (Other) text input field for additional conditions not listed.

- Kardiovaskulär:**
 - Angina pectoris
 - Arrhythmie
 - Herzvitium
 - Myocardinfarkt
 - Angeborener Herzfehler
 - pAVK
 - Hyperonus arteriell
 - Sonstige:
- Atmung:**
 - COPD
 - Asthma bronchiale
 - Cystische Fibrose
 - Heimbeatmung
 - Sonstige:
- Neurologie:**
 - Apoplex
 - Demenz
 - Sonstige:
- Niere:**
 - Chronisches Nierenversagen
 - Sonstige:
- Diabetes:**
 - Diabetes mellitus (IDDM)
 - Diabetes mellitus (NIDDM)
 - Diabetes mit Organschäden
- Immunsystem:**
 - Tumor
 - Lymphom
 - Leukämie
 - Metastasen
 - Rheumatoide Arthritis
 - SLE
 - Sonstige:

Abbildung 7: Beispiel für den Eintrag von Vorerkrankungen bei Sepsis-Beginn in die Datenbank

Damit einhergehend fand die Auflistung der gesamten Vormedikation statt. Das Augenmerk lag hierbei auf den gebräuchlichen Medikamenten. Im Speziellen wurden eingetragen:

- Betablocker
- ACE-Hemmer
- Koronartherapeutika wie beispielsweise Nitrate

- Lipidsenker
- Diuretika
- Sonstige Antihypertensiva
- Antikoagulantien im Zeitraum der letzten sechs Monate
- Antiarrhythmika
- Antidiabetika
- Bronchodilatoren

Da ein Augenmerk auf den Lipidsenkern lag, unterschied man zusätzlich noch die verordneten Präparate und nahm die Tagesdosis in Milligramm in die Erhebung auf. Weitere Medikamente die nicht unter die aufgelisteten fielen, konnten auch in diesem Fall unter „Sonstige“ vermerkt werden.

2.3.3 Daten der täglichen intensivmedizinischen Betreuung

Um den klinischen Verlauf auf der Intensivstation zu erfassen, wurden über einen Zeitraum von maximal 28 Tagen klinische Daten erhoben. Ab Sepsis-Beginn und bis zur Entlassung von der Intensivstation sind täglich circa 40 Werte zu verschiedenen Organfunktionen dokumentiert worden. Dabei stammten alle Parameter entweder aus der automatischen Aufzeichnung der Überwachungsmonitore, der elektronischen Pflegedokumentation oder den Laborergebnissen der abgenommen Blutproben. Grob lassen sich die Organsysteme in folgende Themenbereiche gliedern:

- Herz-Kreislauf-System
- Atmung und Säure-Basen-Haushalt
- Leber
- Niere
- ZNS

Für jedes Organ existieren spezifische Parameter. Für das Herz-Kreislauf-System wurde die Herzfrequenz (min^{-1}), der Mittlere Arterielle Blutdruck (mmHg), der systolische Blutdruck (mmHg) sowie der Katecholaminbedarf notiert. Als Katecholamine gelten Dobutamin ($\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$), Adrenalin ($\mu\text{g}/\text{min}$) und Noradrenalin ($\mu\text{g}/\text{min}$). Die Rubrik „Atmung“ setzt sich aus der Atemfrequenz, den Partialdrücken von Sauerstoff und Kohlenstoffdioxid sowie dem inspiratorischen Sauerstoffanteil der eingeatmeten Luft in Prozent (FiO_2) zusammen. Der Quotient aus PaO_2 und FiO_2 ist durch das Programm automatisch berechnet worden.

Weiterhin wurde generell notiert, ob eine invasive, beziehungsweise nicht invasive Beatmung erfolgte oder der Patient eigenständig spontan atmete.

Herzfrequenz (Minute)	<input type="text"/>	Suprarenin (mg/Tag)	<input type="text"/>
Herzfrequenz höchste (pro Minute):	<input type="text" value="101"/>	Adrenalin höchste (µg/Min):	<input type="text"/>
Herzfrequenz niedrigste (pro Minute):	<input type="text" value="71"/>	Arterenol (mg/Tag)	<input type="text"/>
Systolisch (mmHg)	<input type="text"/>	Noradrenalin höchste (µg/Min):	<input type="text" value="10"/>
RR systolisch höchster (mmHg):	<input type="text" value="125"/>	Dobutamin (mg/Tag)	<input type="text"/>
RR systolisch niedrigster (mmHg):	<input type="text" value="101"/>	Dobutamin höchste (µg/KG/Min):	<input type="text"/>
Diastolisch (mmHg)	<input type="text"/>	Perfan (mg/Tag)	<input type="text"/>
Mitteldruck (mmHg)	<input type="text"/>	Vasopressin (µl/Tag):	<input type="text"/>
RR Mitteldruck höchster (mmHg):	<input type="text" value="86"/>	Syndax (mg/Tag)	<input type="text"/>
RR Mitteldruck niedrigster (mmHg):	<input type="text" value="69"/>	Nipruss (mg/Tag)	<input type="text"/>
ZVD (mmHg)	<input type="text"/>	Nitro (mg/Tag)	<input type="text"/>
		Kortison (mg/Tag)	<input type="text"/>
		Cordarex (mg/Tag):	<input type="text"/>

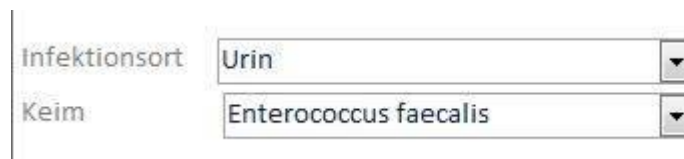
Abbildung 8: Beispiel für den Eintrag von täglicher intensivmedizinischer Datenerhebung, Herz-Kreislauf-System, in die Datenbank

Mithilfe der abgenommenen Blutgasanalysen wurde der Säure-Basen-Haushalt und ein Teil der Ionen bestimmt. Mit in die Erhebung flossen der pH-Wert, der Basenüberschuss und der Laktat-Wert (mmol/l) ein. Gleiches galt für den Natrium- (mmol/l) beziehungsweise Kaliumgehalt (mmol/l) des Blutes. Zur Beobachtung des Funktionsgrades von Leber, Niere und Blut, wurden die täglichen Laborbestimmungen genutzt. Für die Leber waren die Transaminasen (E/l), der Quick-Wert (%), die aktivierte partielle Thromboplastinzeit (s.) und der Bilirubingehalt (mg/dl) Teil der Erhebung. Die Urinausscheidung innerhalb von 24 Stunden in Millilitern, die Notwendigkeit einer Hämodilution und der Serum-Kreatinin-Wert (mg/dl) dienen als Werte für die Niere, der Hämatokritgehalt (%), die Leukozyten- und Thrombozytenanzahl als Kennwerte für das Blut. Zuletzt entnahm man der Pflegedokumentation den *Glasgow-Coma-Scale*-Wert, um das zentrale Nervensystem erfassen zu können. Um die Funktion der aufgezählten Organsysteme beurteilen zu können, wurde der *SOFA-Score* verwendet.

2.3.4 Erhebung der mikrobiologischen Daten

Am letzten jeweiligen Tag des Beobachtungszeitraums erfolgte die Aufnahme aller durch das mikrobiologische Institut der Universitätsmedizin Göttingen nachgewiesenen Keime in die Datenbank. Dabei wurde nicht nur die Art des Keims, sondern auch der jeweilige Fundort des Keims aufgenommen.

Als mögliche Infektionsorte sind das Bronchialsystem, das Serum, eine Blutkultur, ein Wundabstrich, der Bauchraum, Urin und ein zentralvenöser Venenkatheter zu nennen.



Infektionsort	Urin
Keim	Enterococcus faecalis

Abbildung 9: Beispiel für den Eintrag von Infektionsort und Keim in die Datenbank

Es erfolgte die Aufnahme aller gefundenen Bakterien, Viren oder Pilze in die Datenbank. Zusätzlich zu den Keimen, wurden auch alle verordneten Antibiotika oder Virostatika der Datenbank hinzugefügt.

2.4 Die Auswertung der Ergebnisse

Für die statistischen Auswertungen erfolgten die Berechnungen mittels *STATISTICA* (Copyright Stat Soft, Inc. Tulsa, OK, USA). Als statistisch signifikant gilt ein Ergebnis dann, wenn die Irrtumswahrscheinlichkeit des Alphafehlers „p“ kleiner als 0,05 ist. Dies galt für alle durchgeführten Tests. Zur Berechnung wurde bei kontinuierlichen Variablen der Mann-Whitney-U-Test, Wilcoxon- beziehungsweise der Kruskal-Wallis-Test genutzt. Im Gegensatz dazu fand bei kategorischen Daten die Kalkulation mithilfe einer Feldertafel und anschließendem zweiseitigem *Fisher's Exact-Test* sowie dem Chi-Quadrat-Test statt. Die Sterblichkeit wurde mithilfe des Log-Rank-Test, enthalten bei der Ereigniszeitberechnung nach Kaplan-Meier, ermittelt. Um mögliche einflussnehmende Variablen auszuschließen, erfolgte die Berechnung einer multivariaten *Cox Regression*. Darüber hinaus wurde ein *Propensity Score Matching* mithilfe der Software *R* (Version 3.1.1.) inklusive MatchIt Paket (Version 2.4-21) durchgeführt.

3 Ergebnisse der Untersuchung

3.1 Aufteilung und Ausgangswerte des gesamten Kollektivs

Innerhalb der zweieinhalb Jahre wurden insgesamt 7673 Patienten hinsichtlich eines möglichen Einschlusses überprüft. 6988 Patienten mussten sofort ausgeschlossen werden, da sie an keiner Sepsis litten oder gegen mindestens eines der oben genannten Ausschlusskriterien verstießen. Es konnten zunächst 685 Patienten mit einer Sepsis identifiziert werden, jedoch mussten 179 aufgrund einer Mitwirkung an einer anderen Studie oder aber wegen einer fehlenden Einverständniserklärung ausgeschlossen werden. Die verbliebenen 506 Patienten wurden hinsichtlich des Vorliegens eines ARDS überprüft. Davon hatten 102 Patienten kein akutes Lungenversagen. Bei den 404 an ARDS leidenden Patienten fand eine Einteilung nach dem jeweiligen Schweregrad, basierend auf der Berliner Definition, in drei Untergruppen statt. Dabei wurden 52 Patienten, und damit 13%, der Gruppe des milden ARDS zugewiesen. Weitere 238 Patienten beziehungsweise 59% wurden der Gruppe der moderaten Verlaufsform zugewiesen. An der schwersten Verlaufsform des ARDS litten 114 Patienten und damit 28%.

Der prozentuale Anteil der in der Vorgeschichte mit Statinen therapierten Patienten lag bei 26%, was 106 Patienten entspricht. Von diesen 106 Patienten befanden sich zwölf in der Gruppe des milden ARDS, 68 in der des moderaten ARDS und weitere 26 in der Gruppe der schwersten Verlaufsform (**Abbildung 10**).

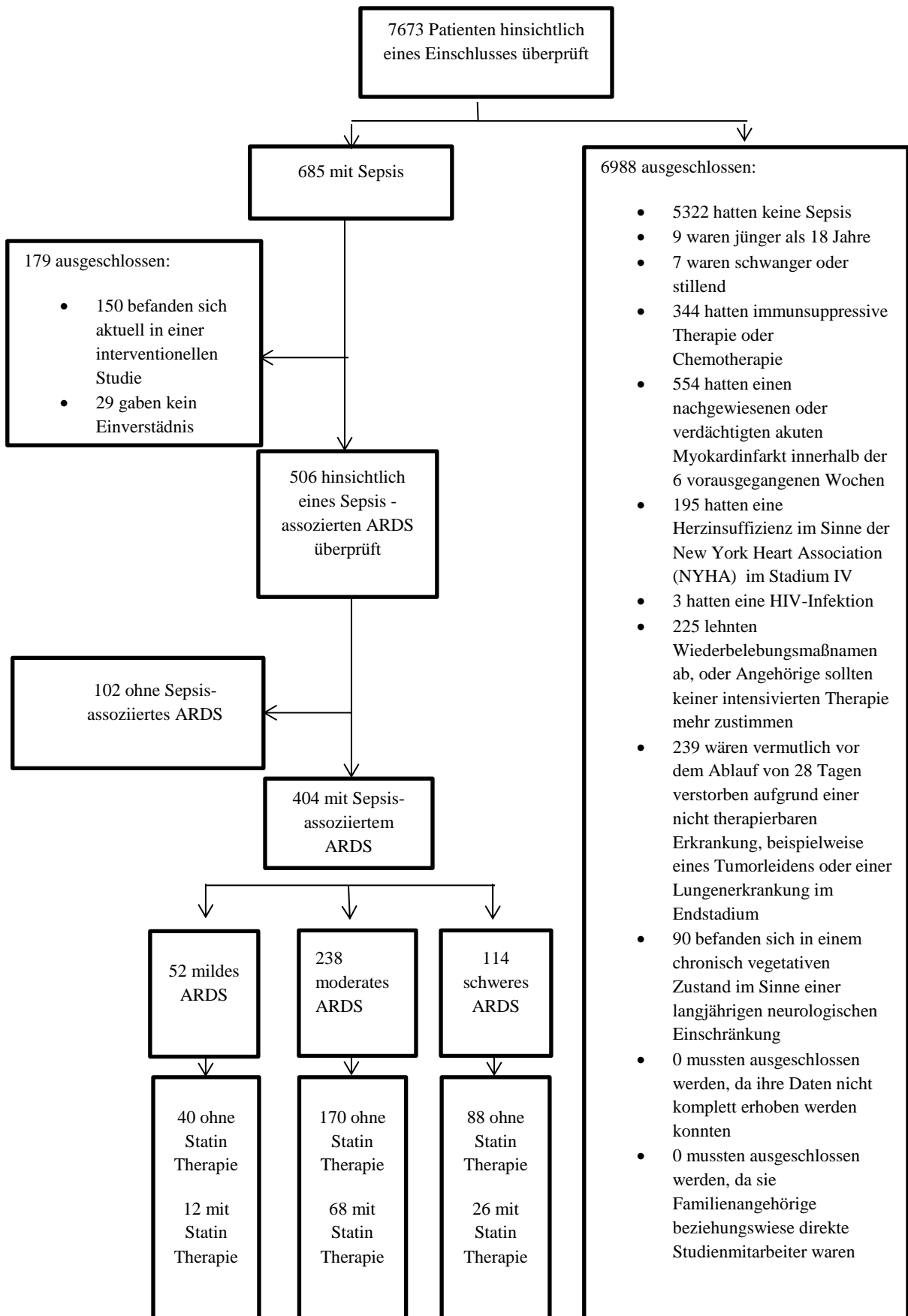


Abbildung 10: Generierung des Patientenkollektivs. Modifiziert nach Mansur et al. 2015, S. 4

Die Statinpräparate wurden auf der Station in der prähospital verordneten Dosis fortgeführt, jedoch erhielten alle Patienten auf der Intensivstation ausschließlich das Präparat „Simvastatin“. Bei nicht schluckfähigen Patienten erfolgte die Medikamentengabe über eine Magensonde. Hatten die Patienten zuvor ein anderes Präparat erhalten, wurde die Verabreichung in angeglicher Dosis mit „Simvastatin“ fortgeführt. Selbiges stellte mit 87,1% die größte Gruppe der prähospital eingesetzten Statine dar (**Tabelle 1**). Die Dosis variierte dabei von 20 bis 40 Milligramm pro Tag. Da die Verschreibung der Präparate an Komorbiditäten geknüpft ist und diese wiederum häufig mit fortgeschrittenem Alter assoziiert sind, zeigen sich in den Ausgangswerten signifikante Unterschiede (**Tabelle 1**).

Der jüngste Patient der Untersuchung war 19 Jahre alt, der älteste 92, bei einem Gesamtdurchschnitt von 63 Jahren. Die Verteilung auf die jeweilige Gruppe (Statin-Therapie) zeigte einen signifikanten Unterschied ($p < 0,0001$) (**Tabelle 1**), da Patienten, die Statine erhielten, durchschnittlich zehn Jahre älter waren als die Patienten der Kontrollgruppe. Mit Referenz oder Kontrollgruppe ist im Folgenden jeweils immer derjenige Teil des Patientenkollektivs gemeint, welcher keine prä- beziehungsweise perihospitale Statin-Therapie erhalten hat. Hinsichtlich der Vorerkrankungen waren Patienten mit Statin-Therapie signifikant häufiger an Bluthochdruck erkrankt ($p < 0,0001$), hatten einen Herzinfarkt ($p < 0,0001$) oder einen Schlaganfall erlitten ($p 0,0073$). Ebenfalls litten sie signifikant häufiger unter Diabetes mellitus, egal ob mit Insulintherapie ($p 0,0069$) oder ohne ($p 0,0332$). Auffällig betreffend den Krankheitsschweregrad zum Zeitpunkt der Aufnahme in die Studie war, dass Patienten ohne vorherige Statin-Therapie einen um einen Punkt schlechteren *SOFA-Score* aufwiesen. Dieser lag bei durchschnittlich 9,9 Punkten, wohingegen diejenigen mit einer perihospitalen Statin-Therapie einen Wert von 8,9 aufwiesen ($p 0,0158$). Ebenso statistisch signifikant war, dass sich 68% der Patienten ohne Statin-Therapie im septischen Schock befanden, wohingegen es bei der Referenzgruppe lediglich 52% waren ($p 0,0035$). Bezüglich des BMI, des Geschlechts oder des *APACHE-II-Scores* ergab sich bei Aufnahme in die Studie keine statistisch signifikante Differenz zwischen beiden Gruppen (**Tabelle 1**).

Tabelle 1: Ausgangswerte zum Einschlusszeitpunkt; alle Schweregrade¹

	Alle (n=404)	ARDS		p-Wert
		Keine Statine (n=296)	Mit Statinen (n=108)	
Alter in Jahren	63±15	60±16	70±11	<0,0001
Männliches Geschlecht, %	68	65	76	0,0533
Body mass index	28±7	28±8	28±5	0,4304
<u>Schweregrad der Sepsis</u>				
Sepsis/schwere Sepsis, %	36	32	48	0,0035
Septischer Schock, %	64	68	52	0,0035
<i>SOFA-Score</i>	9,6±3,7	9,9±3,8	8,9±3,4	0,0158
<i>APACHE-II-Score</i>	22,1±6,8	22,1±7,0	22,1±6,0	0,9888
<u>Komorbiditäten, %</u>				
Arterielle Hypertension	56	48	78	<0,0001
Erlittener Myokardinfarkt	6	2	19	<0,0001
COPD	18	18	20	0,5615
Niereninsuffizienz	11	9	18	0,0192
NIDDM	9	7	15	0,0332
IDDM	11	9	19	0,0069
Chronische Leberschädigung	7	7	7	1,0000
Tumorleiden	20	21	19	0,8891
Erlittener Schlaganfall	5	4	11	0,0073
<u>Vorheriger operativer Eingriff, %</u>				
Elektive Operation	26	21	39	0,0005
Notfall Operation	54	56	49	0,2168
Keine Operation	20	23	12	0,0169
<u>Infektfokus, %</u>				
Lunge	60	57	70	
Abdomen	23	25	17	
Knochen oder Weichteilgewebe	5	5	2	
Chirurgische Wunde	2	2	1	
Urogenital	2	2	2	
Bakteriämie	6	5	7	
Andere	4	4	1	
<u>Organ Unterstützung, %</u>				
Mechanische Beatmung	90	91	86	0,1393
Vasopressor-Therapie	64	68	52	0,0035
Dialyse	10	9	11	0,5697
<u>Statinpräparat, %</u>				
Simvastatin	23,3		87,1	
Pravastatin	1,7		6,5	
Atorvastatin	1,5		5,6	
Fluvastatin	0,3		0,9	

Jeweils sind die Daten in Mittelwerten ± Standardabweichung oder in Prozent angegeben.

¹Modifiziert nach Mansur et al. 2015, S. 5

Bei den Komorbiditäten wie COPD, chronischer Leberschaden oder eine vorherige Krebserkrankung gab es keinen signifikanten Unterschied zwischen den beiden Gruppen (**Tabelle 1**). Dies gilt auch für den Infektfokus der Sepsis sowie den prozentualen Anteil an beatmeten beziehungsweise dialysierten Patienten in beiden Gruppen. Hingegen zeigte sich hinsichtlich des Bedarfs von Noradrenalin als Vasopressor ein signifikanter Unterschied. Während nur 52% der Patienten mit einer perihospitalen Statin-Therapie einer Vasopressor-Therapie bedurften, waren es in der Referenzgruppe 68% (**p 0,0035**) (**Tabelle 1**).

Nicht nur der Fokus des Infekts, sondern auch die grobe Einteilung der Art des gefundenen Keims blieb zum größten Teil ohne signifikante Unterschiede. Lediglich bei der Infektion mit dem Zytomegalievirus gab es einen signifikanten Unterschied. Waren in der mit Statinen behandelten Gruppe 4,6% infiziert, waren es in der Kontrollgruppe nur 0,7% (**p 0,0165**) (**Tabelle 2**). Die Unterteilung in gramnegative respektive grampositive Keime blieb ohne Signifikanz.

Tabelle 2: Keimspektrum während des gesamten Studienzeitraums; alle Schweregrade

	<u>ARDS</u>		p-Wert
	Keine Statine (n=296)	Mit Statinen (n=108)	
<u>Keimtyp</u>			
Gramnegativ	70%	69%	0,8076
Grampositiv	83%	82%	0,7666
Pilz	59%	54%	0,4272
<u>Virus</u>	9%	12%	0,4512
CMV	0,7%	4,6%	0,0165
HSV	1,4%	2,8%	0,3904
EBV	0,7%	2,8%	0,1213

CMV: Zytomegalievirus, HSV: Herpes-simplex-Virus, EBV: Epstein-Barr-Virus

3.2 Ergebnisse bezüglich der Sterblichkeitsrate

Beim Vergleich der Sterblichkeitsrate der Patienten ergab sich in der Studie ein signifikanter Unterschied bezüglich des Schweregrades der ARDS-Erkrankung.

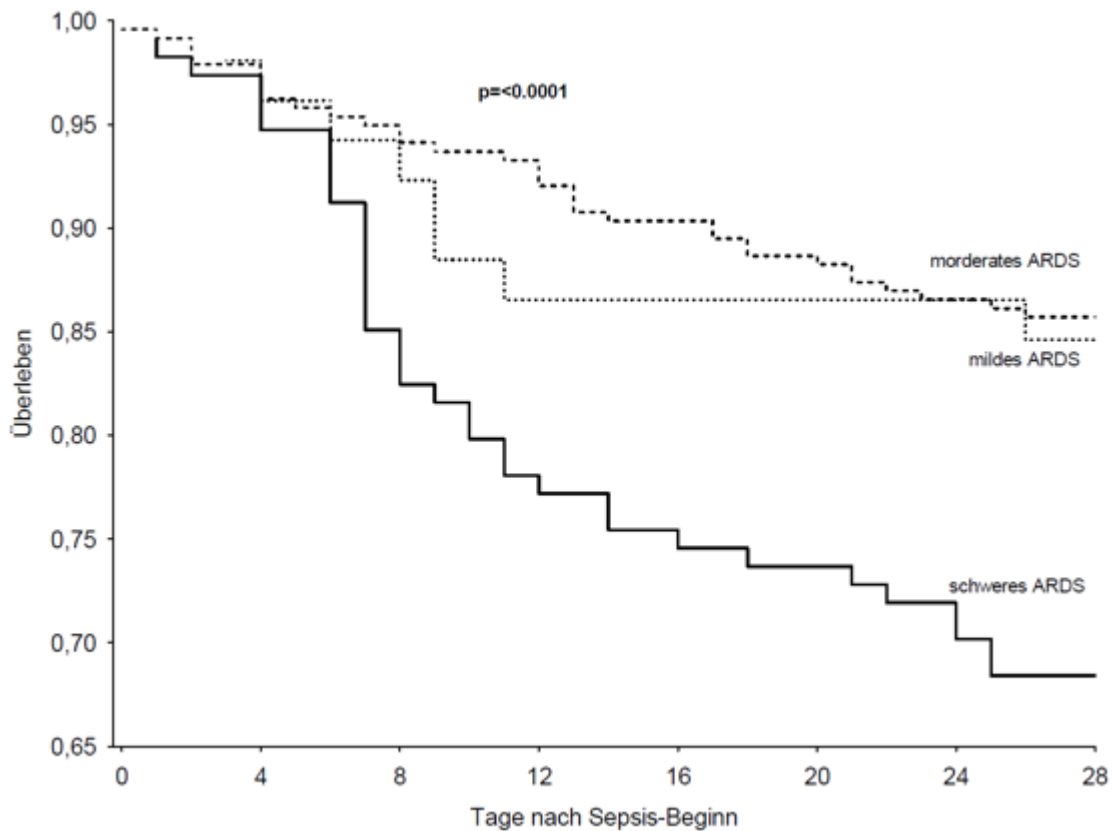


Abbildung 11: Gesamtüberleben je nach Schweregrad des ARDS. Modifiziert nach Mansur et al. 2015, S. 6

Dieser signifikante Unterschied ist eines der wichtigsten Untersuchungsergebnisse, welches sich aus der nach Kaplan-Meier ergibt. Bezogen auf ein 28 tägiges Beobachtungsintervall, verstarben Patienten mit schwerem ARDS deutlich häufiger, als in der Gruppe mit der moderaten, beziehungsweise milden Verlaufsform. Während in den beiden letztgenannten Gruppen nach Ablauf des Beobachtungszeitraums noch 86% beziehungsweise 85% der Patienten lebten, waren es in der Gruppe mit den schweren Verläufen nur noch 68%. Mithilfe des Log-Rank-Test konnte hierfür ein p-Wert von **<math>< 0,0001</math>** errechnet werden (**Abbildung 11**). Dabei zeigte sich in der Darstellung mithilfe der Kaplan-Meier Kurve ein zunächst ähnlicher Verlauf aller drei Verlaufsformen. Mit fortschreitender Beobachtungsdauer allerdings, erhöht sich die Anzahl an verstorbenen Patienten der schweren Verlaufsform deutlich.

Bei der Betrachtung des Hauptaugenmerks der Studie, das die Möglichkeit eines Einflusses einer perihospitalen Statin-Therapie auf die Sterblichkeit von Sepsis-assoziiertem ARDS untersucht, zeigte sich ebenfalls ein signifikanter Unterschied (**Abbildung 12**). Bei diesem Ergebnis handelt es sich um das wichtigste Ergebnis der Untersuchung.

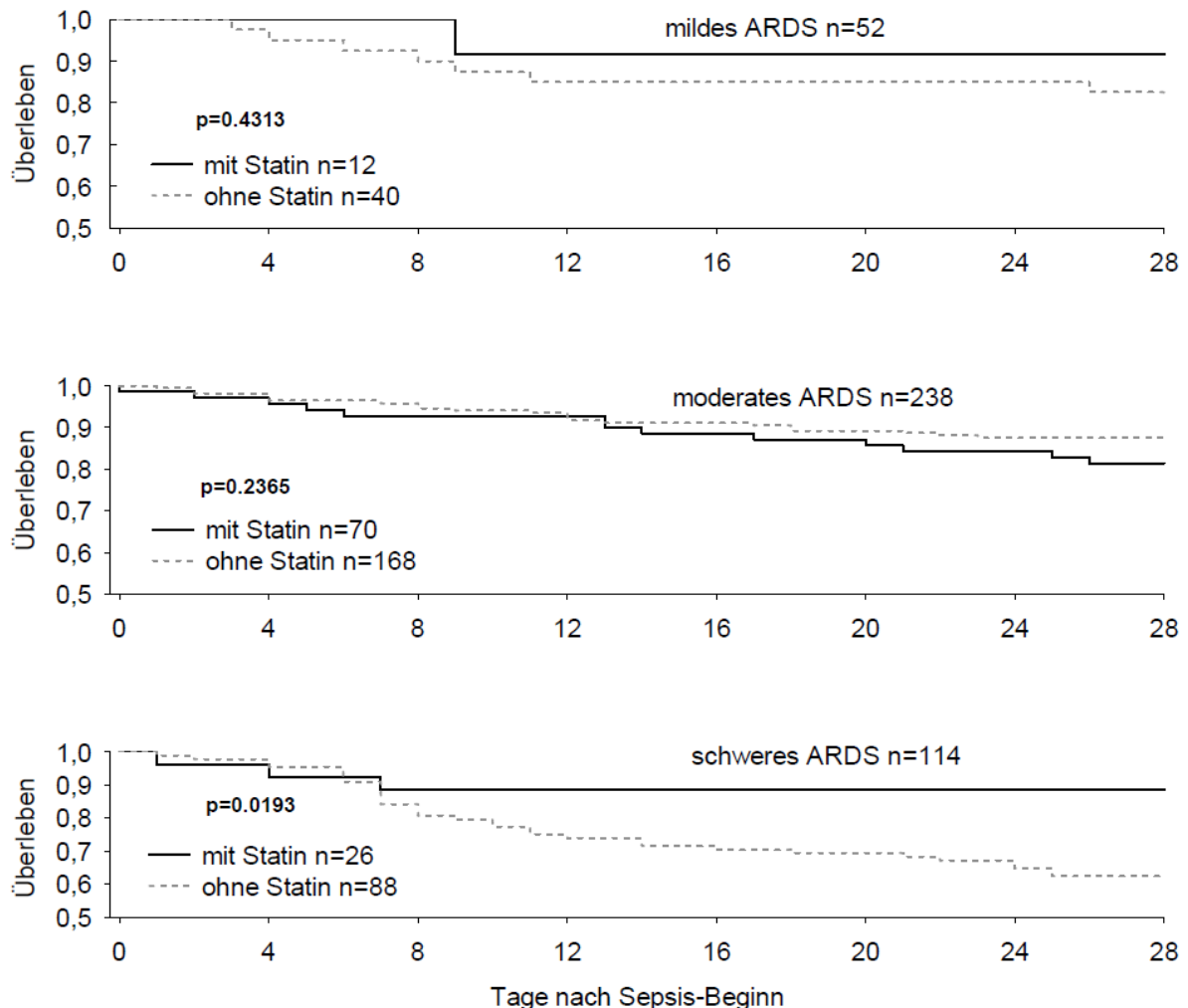


Abbildung 12: Gesamtüberleben je nach Schweregrad, mit Berücksichtigung einer Statin-Therapie
Modifiziert nach Mansur et al. 2015, S. 6

Bei den 52 Patienten die an der milden Form des ARDS erkrankt waren, konnte kein signifikanter Unterschied bezogen auf die Sterblichkeit errechnet werden. 40 Patienten erhielten vor der Einweisung ins Krankenhaus keine dauerhafte Statin-Therapie, zwölf dagegen schon. In beiden Gruppen überlebten bis zum Ende des Beobachtungszeitraums mehr als 85% der Patienten. Beim Vergleich beider Sterblichkeitsraten wurde ein p-Wert von **0,4313** bestimmt. Ähnlich ist das Ergebnis des Kollektivs, welches an der moderaten Form des ARDS litt. Von insgesamt 238 Patienten erhielten 168 vor der Krankenhausaufnahme keine dauerhafte Statin-Therapie, 70 hingegen schon. Zum Ende des Beobachtungszeitraums

lebten auch hier jeweils mehr als 85% beider Gruppen. Der für den Vergleich der Sterblichkeitsrate berechnete p-Wert liegt bei **0,2365** und ist somit nicht signifikant (**Abbildung 12**).

Betrachtet man jedoch die letzte Untergruppe des Gesamtkollektivs, nämlich diejenigen Patienten, die an der schwersten Form des ARDS litten, so ergibt sich ein signifikanter Unterschied im Vergleich der Patienten mit Statin-Therapie, zu denen ohne derartige perihospitale Therapie. Von den insgesamt 114 an der schwersten Form des ARDS erkrankten Patienten, erhielten 88 keine perihospitale Statin-Therapie, 26 jedoch schon. Auch hier lag der Beobachtungszeitraum bei 28 Tagen. Zum Ende dieses Zeitraumes waren 37,5% der Patienten ohne vorherige dauerhafte Statin-Therapie verstorben. Hatten die Patienten vor der Einlieferung ins Krankenhaus jedoch eine dauerhafte Statin-Therapie erhalten, lag der Anteil der während des Beobachtungszeitraums verstorbenen Patienten bei nur 11,5%. Dieses Verhältnis der Sterblichkeitsrate ergibt im Vergleich mittels Log-Rank-Test, ein mit einem p-Wert von **0,0193** signifikantes Ergebnis (**Abbildung 12**).

Um dieses Ergebnis zu validieren, wurde das Kollektiv der an schwerem ARDS leidenden Patienten einem *Propensity Score Matching* unterzogen. Dabei wird die Wahrscheinlichkeit einer Einflussnahme einer Behandlung, in Abhängigkeit von weiteren Ausgangswerten berechnet. Dieser Test ahmt dabei einige Vorteile einer randomisierten Studie nach und wird daher vor allem bei nichtrandomisierten Studien genutzt (*Austin 2011*).

Die in dieser Untersuchung entstehende Kontrollgruppe aus 26 Patienten wurde mit den ursprünglichen 26 Patienten, welche eine perihospitale Statin-Therapie erhalten hatten, verglichen. Hierzu wurde erneut eine Kaplan-Meier Kurve angefertigt und der p-Wert berechnet.

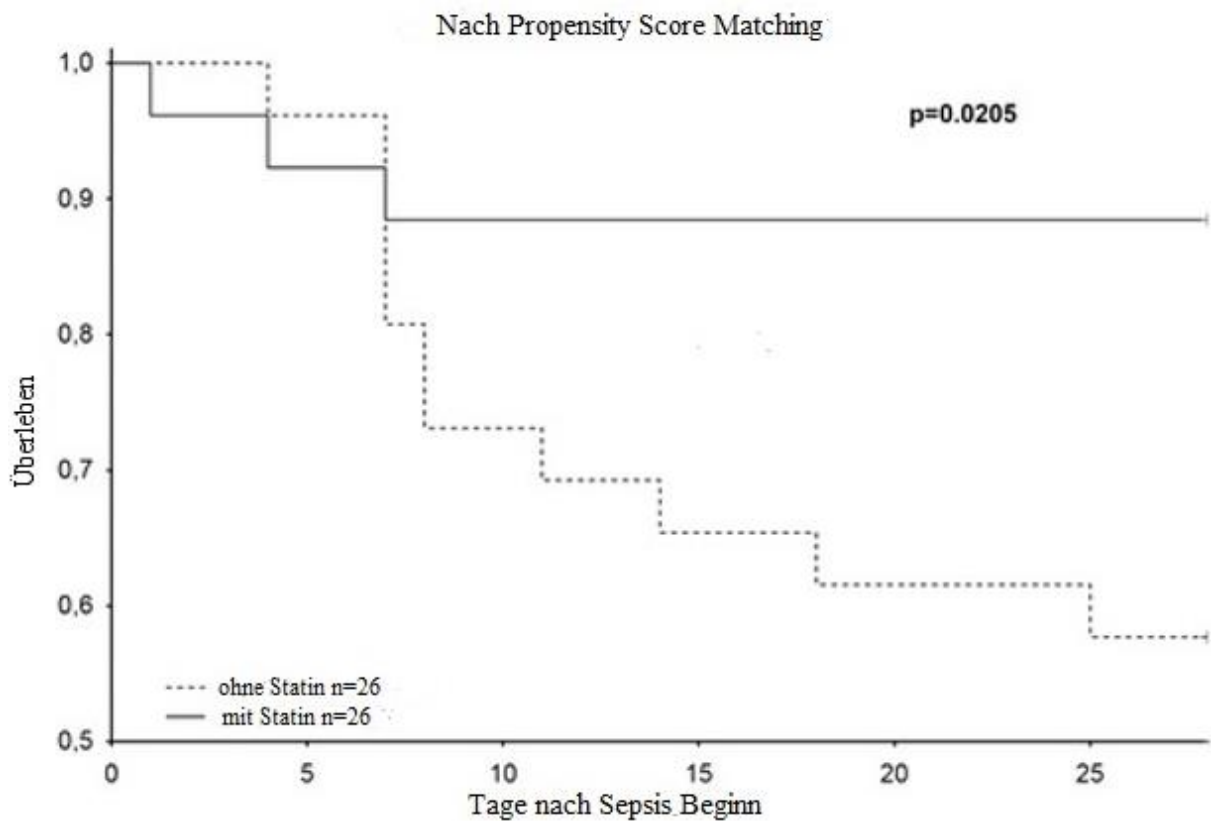


Abbildung 13: Vergleich des Überlebens bei schwerem ARDS und Statin-Therapie, nach *Propensity Score Matching*
Modifiziert nach Mansur et al. 2015, S. 7

Auch nach *Propensity Score Matching* blieb das Ergebnis signifikant und der p-Wert mit **0,0205** annähernd stabil (**Abbildung 13**).

3.3 Ergebnisse der Risikoberechnung bei schwerem ARDS

Um das signifikante Ergebnis des möglichen Einflusses einer Statin-Therapie auf die Sterblichkeitsrate derjenigen Patienten, die an der schwersten Form des ARDS litten, zu objektivieren, wurde eine *Cox Regression* durchgeführt. Hierfür waren zuvor mögliche Störfaktoren identifiziert worden, die anstatt der Statin-Therapie für den positiven Effekt verantwortlich sein könnten (**Tabelle 4**). Die zu Beginn des Beobachtungszeitraums aufgenommenen Ausgangswerte der Gruppe der Patienten mit der schwersten Form des ARDS wurden wie zuvor aufgeteilt. Die erste Untergruppe bestand aus 88 Patienten, welche keine perihospitale Statin-Therapie erhalten hatten, die Referenzgruppe aus 26 Patienten mit perihospitaler Statin-Therapie (**Tabelle 3**).

Tabelle 3: Ausgangswerte zum Einschlusszeitpunkt bei schwerem ARDS¹

	Alle (n=114)	schweres ARDS		p-Wert
		Keine Statine (n=88)	Mit Statinen (n=26)	
Alter in Jahren	61±14	59±15	67±10	0,0159
Männliches Geschlecht %	66	64	73	0,4822
Body mass index	30±8	30±9	30±6	0,5590
<u>Schweregrad der Sepsis</u>				
Sepsis/schwere Sepsis, %	24	19	39	0,0644
Septischer Schock, %	76	81	62	0,0644
SOFA-Score	11,0±3,5	11,2±3,5	10,6±3,4	0,2511
APACHE-II-Score	23,7±6,7	23,4±6,9	24,5±5,7	0,3250
<u>Komorbiditäten, %</u>				
Arterielle Hypertension	58	51	81	0,0073
Erlittener Myokardinfarkt	4	2	12	0,0772
COPD	18	19	15	0,7787
Chronische Niereninsuffizienz	10	9	12	0,7114
NIDDM	9	7	15	0,2323
IDDM	12	13	12	1,0000
Chronische Leberschädigung	4	2	12	0,0772
Tumorleiden	19	22	12	0,3964
Erlittener Schlaganfall	6	2	19	0,0066
<u>Vorheriger operativer Eingriff, %</u>				
Elektive Operation	25	19	42	0,0217
Notfall Operation	46	49	35	0,2635
Keine Operation	30	32	23	0,4704
<u>Infektfokus, %</u>				
Lunge	71	68	81	0,5675
Abdomen	11	13	4	
Knochen oder Weichteilgewebe	7	8	4	
Chirurgische Wunde	1	1	0	
Urogenital	1	1	0	
Bakteriämie	7	6	12	
Andere	3	3	0	
<u>Organ Unterstützung, %</u>				
Mechanische Beatmung	96	96	96	1,0000
Vasopressor Therapie	76	81	62	0,0644
Dialyse	11	10	12	1,0000
<u>Statinpräparat, %</u>				
Simvastatin	20		96	
Pravastatin	1		4	

NIDDM: *non-insulin-dependent diabetes mellitus*, IDDM: *insulin-dependent diabetes mellitus*.
Jeweils sind die Daten in Mittelwerten ± Standardabweichung oder in Prozent angegeben

¹ Modifiziert nach Mansur et al. 2015, S. 8

Manche der erhobenen Ausgangswerte zeigten signifikante Unterschiede in beiden Untergruppen. So waren die Patienten, welche eine Statin-Therapie erhielten, mit 67 Jahren im Durchschnitt acht Jahre älter als die Gruppe ohne Therapie (**p 0,0159**). Ebenso bestand ein signifikanter Unterschied bei den Vorerkrankungen. Die Gruppe der Patienten mit Statin-Therapie hatte signifikant häufiger arterielle Hypertonie (**p 0,0073**) und hatte signifikant häufiger einen Schlaganfall erlitten (**p 0,0066**). Annähernd signifikant häufiger hatten die Patienten einen Myokardinfarkt erlitten (**p 0,0772**) oder hatten eine chronische Leberschädigung (**p 0,0772**). Weiterhin signifikant war der Unterschied bezüglich des Schweregrades der Sepsis. So befanden sich 81% der Gruppe ohne Statin-Therapie zumindest zwischenzeitlich im septischen Schock, gegenüber 62% in der Gruppe mit einer Statin-Therapie (**p 0,0644**). Ähnlich verhielt es sich mit einer Vasopressor-Therapie zur Organunterstützung (**p 0,0644**). Ebenso signifikant war auch der Unterschied in der sogenannten Risikogruppe. Von den 88 Patienten ohne Statin-Therapie hatten sich 19% einer elektiven Operation vor Sepsis-Beginn unterzogen, wohingegen es bei der Referenzgruppe 42% waren (**p 0,0217**). Die weiteren Risikogruppen hinsichtlich eines operativen Eingriffs blieben ebenso wie der Infektfokus ohne signifikante Relevanz. Dies gilt auch für die weiteren Komorbiditäten, den BMI, das Geschlecht, den *SOFA-Score* und den *APACHE-II-Score* (**Tabelle 3**).

Die signifikanten Unterschiede wurden in der anschließend durchgeführten *Cox Regressionsanalyse* beachtet. Trotz eines nicht statistisch signifikanten Unterschieds wurde das Geschlecht, der BMI, der *SOFA-Score* und der *APACHE-II-Score* in die Berechnung mitaufgenommen. Selbiges gilt für den Erhalt einer Therapie mit Kortison während des gesamten Beobachtungszeitraumes (**Tabelle 4**).

Tabelle 4: Cox Regression-Analyse bei Patienten mit schwerem ARDS¹

Variable	Hazard ratio	95% CI	p-Wert
Alter	1,00	0,98-1,04	0,5190
Männliches Geschlecht	1,13	0,55-2,34	0,7331
BMI	0,99	0,95-1,04	0,7431
SOFA-Score	0,97	0,82-1,15	0,7618
APACHE-II-Score	1,06	0,98-1,14	0,1287
Septischer Schock	0,74	0,24-2,33	0,6049
Arterielle Hypertension	1,38	0,66-2,91	0,3935
Erlittener Schlaganfall	0,60	0,12-3,04	0,5358
Elektive Operation	0,69	0,31-1,53	0,3556
Therapie mit Kortison	1,16	0,54-2,50	0,6983
Keine Statin-Therapie	5,47	1,38-21,70	0,0156

¹ Modifiziert nach Mansur et al. 2015, S. 9

Hierbei zeigten sich keine signifikanten Ergebnisse, ausgenommen das Fehlen der Statin-Therapie. Die Vorerkrankungen der arteriellen Hypertonie (*hazard ratio* 1,38) beziehungsweise eines erlittenen Schlaganfalls (*hazard ratio* 0,60) blieben bei p-Werten von um die **0,5** jeweils ohne Signifikanz. Gleiches gilt für das Alter (*hazard ratio* 1,00), die Risikogruppe (*hazard ratio* 0,69) oder den septischen Schock (*hazard ratio* 0,74), mit p-Werten von ungefähr **0,4** bis **0,6**. Die der Vollständigkeit halber aufgenommenen möglichen Einflussfaktoren des Geschlechts (*hazard ratio* 1,13), des BMI (*hazard ratio* 0,99), des *SOFA-Score* (*hazard ratio* 0,97) und des *APACHE-II-Score* (*hazard ratio* 1,06) blieben mit p-Werten von ungefähr 0,7 beziehungsweise 0,1 ebenfalls ohne Signifikanz. Dies gilt auch für die Therapie mit Kortison (*hazard ratio* 1,16) mit einem p-Wert von **0,6893**.

Deutlich signifikant zeigte sich allerdings das Ergebnis bei den Patienten ohne eine Statin-Therapie gegenüber der Gruppe mit einer perihospitalen Einnahme von Statinen. Die *hazard ratio* lag bei 5,47, bei einem p-Wert von **0,0156 (Tabelle 4)**.

3.4 Ergebnisse des klinischen Verlaufs bei schwerem ARDS

Um den Verlauf der ARDS-Erkrankung beurteilen zu können, wurden die täglich erhobenen Daten mit in die Auswertung einbezogen. Dafür wurden die 114 Patienten, die an der schwersten Form des ARDS litten, wiederum in die Gruppen mit und ohne perihospitale Statin-Therapie unterteilt. Hierbei zeigte sich, dass der *SOFA-Score*, bezogen auf den gesamten Verlauf, teilweise signifikante Unterschiede zeigte, vor allem hinsichtlich der Unterteilung der einzelnen Organsysteme. Dabei war zum Beispiel der stellvertretend für die Funktion des Herz-Kreislauf-Systems stehende Punktwert signifikant unterschiedlich.

Patienten mit perihospitaler Statin-Therapie hatten einen im Durchschnitt um 0,6 Punkte besseren Wert (**p 0,0063**). Ähnlich verhielt es sich bezüglich des Werts für die Funktion des zentralen Nervensystems. Hier zeigte sich ein besserer Wert von insgesamt 0,5 Punkten (**p 0,0203**). Ebenfalls um 0,2 Punkte besser war der stellvertretend für die Leberfunktion stehende Wert (**p 0,0218**). Der gesamte *SOFA-Score*, zusammengesetzt aus allen einzelnen Organwerten, war zwar in der Patientengruppe mit Statin-Therapie um 1,6 Punkte besser, jedoch ohne dabei ein signifikantes Niveau zu erreichen (**Tabelle 5**).

Tabelle 5: Krankheitsschweregrad bei schwerem ARDS in Relation zur Statin-Therapie während des gesamten Beobachtungszeitraumes¹

	Alle		schweres ARDS		p-Wert
	(n=114)		Keine Statine (n=88)	Mit Statinen (n=26)	
<i>SOFA</i>	9,0±3,7		9,3±3,9	7,7±2,6	0,1051
<i>SOFA-Respiratorischer-Score</i>	2,6±0,6		2,6±0,6	2,6±0,6	0,9677
<i>SOFA-Herz-Kreislauf-Score</i>	2,0±1,1		2,1±1,1	1,5±1,0	0,0063
<i>SOFA-ZNS-Score</i>	2,4±1,0		2,5±1,0	2,0±1,0	0,0203
<i>SOFA-Nieren-Score</i>	1,0±1,2		0,9±1,2	1,1±1,0	0,2110
<i>SOFA-Gerinnungs-Score</i>	0,5±0,7		0,6±0,8	0,3±0,4	0,2734
<i>SOFA-Leber-Score</i>	0,5±0,7		0,5±0,8	0,3±0,5	0,0218
<u>Sterlichkeitsanalyse, %</u>					
Tod an Tag 28	32		38	12	0,0153
Tod an Tag 90	42		47	27	0,1126
Intensivstation in Tagen	20±15		19±15	22±16	0,4290
<u>Tage ohne</u>					
<u>Organunterstützung:</u>					
Tage ohne Vasopressor	10±7		9±7	13±7	0,0034
Tage ohne Beatmung	3±3		2±3	3±3	0,1824
Tage ohne Dialyse	15±8		14±8	17±8	0,2532
Tage ohne ECMO	15±9		15±9	18±9	0,0873
<u>Infekt-Parameter:</u>					
Leukozyten (1000/µl)	13±5		13±5	12±4	0,5168
CRP (mg/l) (n)	155±84 (46)		166±85 (33)	125±79 (13)	0,1400
Procalcitonin (ng/dl) (n)	6,4±14,0 (109)		7,3±15,1 (85)	3,2±9,5 (24)	0,0743
<u>Nierenparameter</u>					
Urinmenge (ml/Tag)	2977±1442		2911±1440	3201±1457	0,5659
Urinmenge (ml/kg/Std)	1,5±0,8		1,4±0,7	1,5±0,8	0,7356
Kreatinin (mg/dl)	1,4±0,9		1,3±1,0	1,6±0,8	0,0363
<u>Leberparameter</u>					
AST (IE/l) (n)	391±1248 (81)		472±1395 (64)	85±80 (17)	0,0611
ALT (IE/l) (n)	135±288 (113)		157±324 (87)	63±57 (26)	0,1257
Bilirubin (mg/dl)	1,5±2,7		1,7±3,0	0,8±0,7	0,0511

Jeweils sind die Daten in Mittelwerten ± Standardabweichung oder in Prozent angegeben

¹Modifiziert nach Mansur et al. 2015, S. 10

Auch bezogen auf die Notwendigkeit einer Unterstützung einzelner Organsysteme zeigte sich teilweise ein signifikanter Unterschied. So war bei den Patienten mit Statin-Therapie eine um durchschnittlich vier Tage kürzere Vasopressor-Therapie vonnöten als in der Referenzgruppe (**p 0,0034**). Ein nicht vollständig signifikantes Niveau, jedoch eine signifikante Tendenz, erreichte die Anzahl an Tagen einer ECMO-Bedürftigkeit. Waren es in der Gruppe ohne Statin-Therapie durchschnittlich 15 Tage ohne ECMO-Bedürftigkeit, waren es in der Gruppe mit Statin-Therapie mit 18 Tagen drei Tage weniger (**p 0,0873**). Signifikante Tendenzen ergaben sich ebenfalls im Vergleich der erhobenen Infekt-Werte und Leber-Werte.

Bei Patienten mit perihospitaler Statin-Therapie lag der durchschnittliche Wert des C-reaktiven Proteins bei 125 (mg/l), verglichen mit 166 (mg/l) bei der Kontrollgruppe (**p 0,1400**). Nahezu signifikant erwies sich auch der Unterschied bei der Erhebung des Procalcitonins. So lag der Durchschnitt bei Patienten mit Statin-Therapie bei 3,2 (ng/dl), der durchschnittliche Wert in der Kontrollgruppe hingegen bei 7,3 (ng/dl) (**p 0,0743**). Die Aspartat-Aminotransferase bei Patienten mit Statin-Therapie lag bei durchschnittlich 85 (IE/l), die der Kontrollgruppe bei durchschnittlich 472 (IE/l) und war damit bei erfolgter Medikation mit Statinen in der Tendenz signifikant niedriger (**p 0,0611**). Ebenso verhielt es sich hinsichtlich des Bilirubin-Werts im Blut. Dieser lag bei 0,8 (mg/l), wohingegen die Kontrollgruppe mit 1,7 (mg/l) durchschnittlich höhere Werte erreichte (**p 0,0511**). Unterschiede in der Alanin-Aminotransferase blieben ohne signifikante Relevanz (**Tabelle 5**).

Über den gesamten Beobachtungszeitraum wurden täglich die Vitalparameter aufgenommen. Für die erhobenen Werte im Bereich der Körpertemperatur, der Herzfrequenz und des mittleren arteriellen Drucks lagen keine signifikanten Unterschiede für beide Gruppen vor. Zwar brauchten Patienten mit Statin-Therapie durchschnittlich 3 µg/kg/min Noradrenalin weniger im Tagesvergleich als die Referenzgruppe, jedoch blieb dieser Unterschied ohne Signifikanz (**p 0,2157**). Ähnliche Ergebnisse ergaben sich für die erhobenen Laktat-Werte. Zwar fiel bei Patienten unter Statin-Therapie im Tagesdurchschnitt 0,5 mmol/l weniger Laktat an als in der Referenzgruppe, jedoch blieb dieses Ergebnis ebenfalls ohne signifikante Relevanz (**p 0,3393**). Auch bei der Betrachtung der Gerinnungsparameter stellten sich keine signifikanten Unterschiede heraus. Die tägliche Anzahl an Thrombozyten lag durchschnittlich bei 260 (1000/µl) beziehungsweise 300 (1000/µl). Der Quick-Wert war bei beiden Gruppen im täglichen Schnitt bei ungefähr 80 % (**Tabelle 6**).

Tabelle 6: Vitalparameter und weitere Laborparameter, bei Patienten mit schwerem ARDS¹

	Alle n=114	Keine Statine n=88	Mit Statinen n=26	p-Wert
<u>Vitalparameter</u>				
Temperatur (°C), max	38,0±0,5	38,1±0,5	37,9±0,6	0,2496
Temperatur (°C), min	36,9±0,5	36,9±0,5	36,9±0,6	0,6244
Herzfrequenz (Spm), max	105±14	105±15	105±11	0,7561
Herzfrequenz (Spm), min	75±12	76±12	74±11	0,6730
MAD (mmHg), max	99±11	99±12	100±10	0,6031
MAD (mmHg), min	65±9	65±9	64±8	0,7204
Vasopressor (µg/kg/min) (n)	13±12 (103)	14±12 (83)	11±13 (20)	0,2157
<u>Laborparameter</u>				
Laktat (mmol/l)	2,1±1,5	2,2±1,6	1,7±0,8	0,3393
Thrombozyten (1000/µl)	270±149	262±145	299±156	0,2537
Quick (%) (n)	81±15 (114)	81±16 (88)	82±14 (26)	0,8236

MAD: Mittlerer arterieller Druck; jeweils sind die Daten in Mittelwerten ± Standardabweichung angegeben. Min und Max stehen jeweils für den niedrigsten beziehungsweise höchsten am jeweiligen Tag des Beobachtungszeitraums aufgenommenen Wert

¹Modifiziert nach Mansur et al. 2015, zusätzliche Dateien

3.5 Ergebnisse des Keimspektrums und der Antibiotika bei schwerem ARDS

Ein signifikanter Unterschied zeigt sich bei denjenigen Patienten mit schwerem ARDS, die mit einem grampositiven Keim infiziert waren. Während dies bei 96% der Patienten mit perihospitaler Statin-Therapie der Fall war, waren es in der Kontrollgruppe nur 78% (**p 0,0407**). Infektionen mit Viren, Pilzen und gramnegativen Bakterien unterschieden sich nicht signifikant (**Tabelle 7**).

Tabelle 7: Art der Erreger während des Beobachtungszeitraums bei schwerem ARDS¹

	Keine Statine (n=88)	Mit Statinen (n=26)	p-Wert
<u>Art des Erregers</u>			
Gramnegativ	71%	65%	0,6347
Grampositiv	78%	96%	0,0407
Pilz	61%	81%	0,0985
Virus	10%	15%	0,4892

¹Modifiziert nach Mansur et al. 2015, S. 10

Bei der genaueren Betrachtung der einzelnen Keime konnten einige Keimhäufungen festgestellt werden. Bei Patienten mit schwerem ARDS fanden sich am häufigsten *Candida albicans* sowie *Staphylococcus epidermidis*. Von insgesamt 114 Patienten waren 42 mit *Candida albicans* besiedelt, dabei 32% der Patienten ohne Statin-Therapie und 54% der Patienten mit Statin-Therapie. *Staphylococcus epidermidis* konnte bei 41 Patienten nachgewiesen werden, dies entspricht 32% der Patienten ohne Statin-Therapie und 50% der Patienten mit Statin-Therapie. Am dritthäufigsten gelang der Keimnachweis von *Escherichia Coli*, bei 34 Patienten insgesamt und einer Infektionsrate von 32% bei Patienten ohne Statin-Therapie und 23% bei Patienten mit Statin-Therapie. Zu weiteren häufig nachgewiesenen Keimen gehörten neben Enterokokken, der *Staphylococcus aureus*, *Candida glabrata* und *Pseudomonas aeruginosa*. Eine Besiedlung mit Methicillin-resistentem *Staphylococcus aureus* konnte bei fünf Patienten nachgewiesen werden (**Tabelle 8**).

Tabelle 8: In der Mikrobiologie nachgewiesene Keime bei schwerem ARDS¹

	Alle n=114	Keine Statine n=88	Mit Statine n=26
<u>Bakterium</u>			
<u>Gramnegativ, n (%)</u>			
Acinetobacter genomospecies 3	1 (0,9)	1 (1,1)	0 (0,0)
Acinetobacter iwoffii	1 (0,9)	1 (1,1)	0 (0,0)
Bacteroides fragilis	3 (2,6)	2 (2,3)	1 (3,9)
Bacteroides species	1 (0,9)	1 (1,1)	0 (0,0)
Bacteroides thetaiotaomicron	4 (3,5)	3 (3,4)	1 (3,9)
Bacteroides uniformis	1 (0,9)	1 (1,1)	0 (0,0)
Chlamydia pneumoniae IgA	5 (4,4)	4 (4,6)	1 (3,9)
Chlamydia pneumoniae IgG	2 (1,8)	1 (1,1)	1 (3,9)
Chlamydomydia pneumoniae	4 (3,5)	3 (3,4)	1 (3,9)
Citrobacter freundii	2 (1,8)	1 (1,1)	1 (3,9)
Citrobacter koseri	5 (4,4)	5 (5,7)	0 (1,0)
Enterobacter aerogenes	2 (1,8)	2 (2,3)	0 (0,0)
Enterobacter cloacae	8 (7,0)	5 (5,7)	3 (11,5)
Enterobacteriaceae	1 (0,9)	1 (1,1)	0 (0,0)
Escherichia coli	34 (2,8)	28 (31,8)	6 (23,1)
Haemophilus influenzae	7 (6,1)	7 (8,0)	0 (0,0)
Haemophilus parainfluenzae	3 (2,6)	3 (3,4)	0 (0,0)
Hafnia alvei	1 (0,9)	1 (1,1)	0 (0,0)
Klebsiella oxytoca	4 (3,5)	3 (3,4)	1 (3,9)
Klebsiella pneumoniae	8 (7,0)	4 (4,6)	4 (15,4)
Morganella morganii	2 (1,8)	2 (2,3)	0 (0,0)
Pantoea agglomerans	3 (2,6)	3 (3,4)	0 (0,0)
Proteus mirabilis	5 (4,4)	3 (3,4)	2 (7,7)
Pseudomonas aeruginosa	14 (12,3)	10 (11,4)	4 (15,4)
Raoultella ornithinolytica	1 (0,9)	1 (1,0)	0 (0,0)
Serratia marcescens	12 (10,5)	8 (9,1)	4 (15,4)
Serratia fonticola	1 (0,9)	1 (1,1)	0 (0,0)
Serratia liquefaciens	1 (0,9)	1 (1,1)	0 (0,0)
Stenotrophomonas maltophilia	1 (0,9)	1 (1,1)	0 (0,0)
<u>Grampositiv, n (%)</u>			
Actinomyces species	1 (0,9)	0 (0,0)	1 (3,9)
Bacillus mycoides	1 (0,9)	1 (1,1)	0 (0,0)
Bacillus cereus	2 (1,8)	2 (2,3)	0 (0,0)
Bacillus species	1 (0,9)	1 (1,1)	0 (0,0)
Clostridium difficile	3 (2,6)	2 (2,3)	1 (3,9)
Clostridium innocuum	1 (0,9)	1 (1,1)	0 (0,0)
Corynebacterium amycolatum	1 (0,9)	0 (0,0)	1 (3,9)
Corynebacterium species	3 (2,6)	2 (2,3)	1 (3,9)
Enterococcus avium	1 (0,9)	1 (1,1)	0 (0,0)
Enterococcus faecalis	18 (15,8)	15 (17,1)	3 (11,5)
Enterococcus faecium	18 (15,8)	13 (14,8)	5 (19,2)

Enterococcus species	29 (25,4)	19 (21,6)	10 (38,5)
Koagulase-negative Staphylokokken	10 (8,8)	8 (9,1)	2 (7,7)
Gemella morbillorum	1 (0,9)	1 (1,1)	0 (0,0)
Grampositive Kokken	21 (18,4)	16 (18,1)	5 (19,2)
Lactobacillus paracasei	2 (1,8)	2 (2,3)	0 (0,0)
MRSA	5 (4,4)	2 (2,3)	3 (11,5)
Propionibacterium acnes	1 (0,9)	1 (1,1)	0 (0,0)
Rothia mucilaginosa	2 (1,9)	1 (1,1)	1 (3,9)
Staphylococcus aureus	22 (19,3)	14 (15,9)	8 (30,8)
Staphylococcus capitis	6 (5,3)	5 (5,7)	1 (3,9)
Staphylococcus epidermidis	41 (36,0)	28 (31,8)	13 (50,0)
Staphylococcus haemolyticus	4 (3,5)	1 (1,1)	3 (11,5)
Staphylococcus hominis	1 (0,9)	1 (1,1)	0 (0,0)
Staphylococcus wameryi	1 (0,9)	1 (1,1)	0 (0,0)
Streptococcus agalactiae	2 (1,8)	2 (2,3)	0 (0,0)
Streptococcus anginosus	2 (1,8)	2 (2,3)	0 (0,0)
Streptococcus pneumoniae	2 (1,8)	2 (2,3)	0 (0,0)
Streptococcus viridans	4 (3,5)	3 (3,4)	1 (3,9)
Streptococcus parasanguinus	1 (0,9)	1 (1,1)	0 (0,0)
<u>Pilz, n (%)</u>			
Aspergillus fumigatus	2 (1,8)	1 (1,1)	1 (3,9)
Candida albicans	42 (36,8)	28 (31,8)	14 (53,9)
Candida dubliniensis	3 (2,6)	3 (3,4)	0 (0,0)
Candida glabrata	19 (16,7)	13 (14,8)	6 (23,1)
Candida guilliermondii	1 (0,9)	1 (1,1)	0 (0,0)
Candida IgG	1 (0,9)	1 (1,1)	0 (0,0)
Candida IgA	2 (1,8)	1 (1,1)	1 (3,9)
Candida-Antigen	4 (3,5)	3 (3,4)	1 (3,9)
Candida krusei	6 (5,3)	4 (4,6)	2 (7,7)
Candida lusitanae	2 (1,8)	1 (1,1)	1 (3,9)
Candida parapsilosis	4 (3,5)	3 (3,4)	1 (3,9)
Candida tropicalis	9 (7,9)	9 (10,2)	0 (0,0)
<u>Virus, n (%)</u>			
Adenovirus-Ag-IFT	1 (0,9)	1 (1,1)	0 (0,0)
Anti-HBS IgG	2 (1,8)	1 (1,1)	1 (3,9)
CMV	3 (2,6)	2 (2,3)	1 (3,9)
H1N1 (2009 RNA)	1 (0,9)	1 (1,1)	0 (0,0)
H1N1 DANN	4 (3,5)	3 (3,4)	1 (3,9)
HSV	1 (0,9)	1 (1,1)	0 (0,0)
RS-Virusantigen IFT	1 (0,9)	1 (1,1)	0 (0,0)
EBV	2 (1,8)	1 (1,1)	1 (3,9)
<u>Andere, n (%)</u>			
Mycoplasma pneumoniae	1 (0,9)	1 (1,1)	0 (0,0)

CMV: Zytomegalovirus; MRSA: Methicillin-resistenter Staphylokokkus aureus; RS-Virus: Respiratorisches Synzytial-Virus

¹Modifiziert nach Mansur et al. 2015, zusätzliche Dateien

Neben Häufigkeiten beim Nachweis einzelner Keime konnten auch Häufigkeiten bei der Applikation einzelner Antibiotika beziehungsweise Antimykotika festgestellt werden. Die am häufigsten applizierte Gruppe der Antibiotika waren Carbapeneme. Von 114 Patienten erhielten 91 Patienten ein Präparat aus der Gruppe der Carbapeneme, wobei 82% der Patienten mit Statin-Therapie und 73% der Patienten ohne Statin-Therapie zu dieser Gruppe gehörten. Penicillinderivate stellten die Gruppe der am zweithäufigsten applizierten Antibiotika dar. Insgesamt 74 Patienten erhielten ein Penicillinderivat - mit einer Applikationsrate von ungefähr 60% in beiden Gruppen. Weitere häufig applizierte Antibiotika gehören zur Gruppe der Makrolide, der Oxazolidinone, der Glykopeptide und der Fluorchinolone. Bei den Antimykotika wurden am häufigsten Caspofungin und Triazolinderivate verschrieben (**Tabelle 9**).

Tabelle 9: Antiinfektive Therapie bei schwerem ARDS¹

	Alle n=114	Keine Statine n=88	Mit Statinen n=26
<u>Antibiotika, n (%)</u>			
Penicilline	74 (65)	58 (66)	16 (62)
Aminopenicilline	14 (12)	10 (11)	4 (15)
1. Generation Cephalosporine	16 (14)	9 (10)	7 (27)
2. Generation Cephalosporine	5 (4)	2 (2)	3 (12)
3. Generation Cephalosporine	18 (16)	13 (15)	5 (19)
Carbapeneme	91 (80)	72 (82)	19 (73)
Makrolide	52 (46)	42 (48)	10 (39)
Aminoglykoside	10 (9)	8 (9)	2 (8)
Fluorchinolone	21 (18)	14 (16)	7 (27)
Imidazole	4 (4)	3 (3)	1 (4)
Glykopeptide	41 (36)	29 (33)	12 (46)
Lipopeptide	2 (2)	1 (1)	1 (4)
Lincosamide	8 (7)	7 (8)	1 (4)
Oxazolidinone	51 (45)	39 (44)	12 (46)
Glycylcycline	1 (1)	1 (1)	0 (0)
Rifampicin	1 (1)	1 (1)	0 (0)
Sulfamethoxazol/Trimethoprim	4 (4)	3 (3)	1 (4)
<u>Antimykotika, n (%)</u>			
Echinocandin	27 (24)	21 (24)	6 (23)
Triazolderivative	24 (21)	18 (21)	6 (23)
Polyene	3 (3)	2 (2)	1 (4)
<u>Virostatika, n (%)</u>			
Aciclovir	1 (1)	1 (1)	0 (0)
Oseltamivir	4 (4)	3 (3)	1 (4)

¹Modifiziert nach Mansur et al. 2015, zusätzliche Dateien

4 Diskussion der Ergebnisse

4.1 Der Einfluss auf das Überleben bei Sepsis-assoziiertem ARDS

Die der Untersuchung zugrunde liegende Fragestellung, ob eine perihospitale Statin-Therapie einen positiven Einfluss auf den klinischen Verlauf von Sepsis-assoziiertem ARDS hat oder weiterführend auf das Überleben, kann für die Patientengruppe mit der schwersten Form des ARDS bestätigt werden. Die Relevanz dieses Ergebnisses wird durch die Veröffentlichung dieser Studienergebnisse durch das Journal *BMC Medicine* unterstrichen (*Mansur et al. 2015*). So zeigte sich in der Untersuchung im Vergleich der Gruppen mit und ohne perihospitale Statin-Therapie nicht nur eine signifikante Reduktion der Mortalität, sondern auch ein teilweise signifikanter Einfluss der Statin-Therapie auf die einzelnen Organfunktionen sowie auf die Bedürftigkeit von organunterstützender Intervention. Für die milde und die moderate Verlaufsform konnte kein ähnlicher Einfluss festgestellt. Hier lagen die Überlebensraten bei beiden Schweregraden unabhängig von einer perihospitalen Statin-Therapie bei über 85% (*Mansur et al. 2015*).

In dem gewählten Beobachtungszeitraum von 28 Tagen verstarben 37,5% der Patienten an schwerem ARDS, wenn sie keine perihospitale Statin-Therapie erhalten hatten. Im Vergleich dazu starben im selben Beobachtungszeitraum jedoch nur 11,5%, wenn eine perihospitale Statin-Therapie erfolgt war. Hierbei lag der in der Analyse nach Kaplan-Meier berechnete p-Wert bei **0,0193** und war damit signifikant. Auffällig jedoch war, dass es in den Vergleichsgruppen gravierende Unterschiede bei den allgemeinen Patienteneigenschaften gab (*Mansur et al. 2015*). Diese Unterschiede umfassen Angaben zu Alter, Vorerkrankungen und Schweregrad der dem ARDS zugrunde liegenden Sepsis. Es zeigte sich, dass Patienten welche eine perihospitale Statin-Therapie erhielten, sowohl signifikant älter waren als auch signifikant häufiger in der Vorgeschichte einen Myokardinfarkt oder einen Schlaganfall erlitten hatten. Weiterhin das sie signifikant häufiger aufgrund eines elektiven operativen Eingriffs an einem Sepsis-assoziiertem Lungenversagen erkrankten. Mit Tendenz zur Signifikanz waren Unterschiede im Schweregrad der zugrunde liegenden Sepsis-Erkrankung sowie in der Notwendigkeit einer kreislaufunterstützenden Medikation mit Noradrenalin. Von 88 Patienten mit schwerem ARDS und ohne perihospitale Statin-Therapie befanden sich zum

Studieneinschlusszeitpunkt 81% im septischen Schock. Ebenso erhielten 81% Noradrenalin zur Unterstützung des Kreislaufs. Im Vergleich dazu waren es von den 26 Patienten mit schwerem ARDS und perihospitaler Statin-Therapie jeweils nur 62% (*Mansur et al. 2015*). Um einen möglichen Einfluss der in beiden Gruppen deutlich unterschiedlichen allgemeinen Patienteneigenschaften auf das Überleben der jeweiligen Patientengruppe auszuschließen, wurde ein *Propensity Score Matching* und zusätzlich eine multivariate Analyse, in diesem Fall eine *Cox Regression* durchgeführt.

Bei dem Vergleich zweier, hinsichtlich der Patienteneigenschaften zum Einschlusszeitpunkt möglichst identischen Gruppen, konnte der vorherige p-Wert im Fall des *Propensity Score Matchings* nahezu reproduziert werden. Stellte man den 26 Patienten mit perihospitaler Statin-Therapie, ebenfalls 26 Patienten ohne perihospitale Statin-Therapie gegenüber und achtete hierbei darauf, dass die beiden Gruppen in ihren zum Einschlusszeitpunkt erhobenen Eigenschaften möglichst identisch waren, so lag der auf das Überleben errechnete Unterschied immer noch im signifikanten Bereich. Beim Vergleich dieser beiden, sich vornehmlich nur im Hinblick auf die Statin-Therapie unterscheidenden Gruppen, waren zum Endpunkt der Beobachtung 40% der Patienten ohne Statin-Therapie verstorben, gegenüber 12% in der anderen Gruppe. Der p-Wert blieb mit **0,0205** nahezu unverändert im Vergleich zur Analyse nach Kaplan-Meier (*Mansur et al. 2015*). Um den vermuteten positiven Einfluss der Statin-Therapie auf das Überleben von Patienten, die an der schwersten Form des ARDS leiden, zu isolieren und damit zu erhärten, wurde mittels einer Regressionsanalyse eine mögliche Einflussnahme weiterer Faktoren überprüft. Hierbei bestätigte sich die zuvor geäußerte Vermutung, dass die Verbesserung der Überlebenschancen ausschließlich auf den Einfluss der Statin-Therapie zurückzuführen ist. Für keinen der zuvor genannten Faktoren wie Alter, Vorerkrankung oder die Durchführung eines elektiven operativen Eingriffs konnte ein signifikanter Einfluss auf das Überleben nachgewiesen werden. Gleiches gilt für den BMI, das Geschlecht sowie für die stellvertretend zur Einstufung eines aktuellen Krankheitszustandes genutzten Werte *APACHE-II-Score* und *SOFA-Score* (*Mansur et al. 2015*).

Derzeit wird ein möglicher positiver Einfluss durch eine Kortikosteroid-Therapie auf den Verlauf einer Sepsis-Erkrankung kontrovers diskutiert. So wird zum einen ein etwaiger Einfluss auf das Überleben verneint (*Annane et al. 2009*), zum anderen jedoch in einer erneuten Überprüfung für möglich erachtet (*Annane et al. 2015*). Aufgrund der kontroversen

Aussagen und der Tatsache, dass das Patientenkollektiv an einem Sepsis-assoziiertem ARDS litt, wurde der Erhalt einer Kortikosteroid-Therapie während des Beobachtungszeitraumes ebenfalls in die Regressionsanalyse integriert. Für diese Therapie konnte keine signifikante Einflussnahme nachgewiesen werden. Im Gegensatz dazu wurde jedoch für den Erhalt einer perihospitalen Statin-Therapie eine signifikante Einflussnahme festgestellt. Wenn Patienten keine perihospitale Statin-Therapie erhalten hatten, war das Risiko, innerhalb des Beobachtungszeitraumes zu versterben, fast versechsfacht (*hazard ratio* 5,47) im Vergleich zur Gruppe mit Statin-Therapie. Dieser Wert lag bei einem p-Wert von **0,0156** in einem deutlich signifikanten Niveau (*Mansur et al 2015*). Durch das initial signifikante Ergebnis in der Analyse nach Kaplan-Meier, der Objektivierung der Ergebnisse unter Berücksichtigung möglicher anderer Einflussfaktoren mittels *Propensity Score Matching* und der Regressionsanalyse, kann eine positive Beeinflussung durch eine perihospitale Statin-Therapie auf das Überleben von Patienten mit der schwersten Form des ARDS vermutet werden.

4.2 Positionierung innerhalb aktueller Forschung

Auch andere Arbeitsgruppen konnten einen positiven Effekt einer perihospitalen Statin-Therapie bei Sepsis oder einem ARDS nachweisen. Wie bei Mansur et al. war das Patientenkollektiv in einer Studie so gewählt worden, dass Patienten im Fokus der Untersuchung standen, welche bereits vor Beginn des Krankenhausaufenthalts eine Statin-Therapie erhalten hatten. In diesem Fall hatten die Patienten über einen Zeitraum von mindestens einem Monat vor Beginn des Aufenthalts ein Statin erhalten (*Almog et al. 2004*). Konkret wurden 361 Patienten mit einer Sepsis dahingehend überprüft, ob Patienten mit vorheriger Statin-Therapie einen geringeren Schweregrad der Sepsis aufwiesen. Von diesen insgesamt 361 Patienten gehörten 82 zu dem Kollektiv, welches prähospital ein Statinpräparat eingenommen hatte. Es zeigte sich, dass Patienten, zugehörig zu diesem Kollektiv, signifikant seltener an einer schweren Sepsis litten und signifikant weniger einer intensivmedizinischen Betreuung zugeführt werden mussten. Darüber hinaus verstarben Patienten dieser Gruppe seltener als in der Referenzgruppe ohne Statin-Therapie, jedoch erreichte dieser Vergleich in der Untersuchung kein signifikantes Niveau. Dennoch wurde ein positiver Effekt auf das Überleben bei Sepsis-Erkrankung vermutet (*Almog et al. 2004*). In Bezug auf ARDS und eine Therapie mit Statinen erschienen zwei aktuelle Studien im *New England Journal of Medicine*. Bei der ersten Studie wurden 539 Patienten 48 Stunden nach Beginn des ARDS nach dem

Zufallsprinzip in zwei Gruppen eingeteilt. Die eine Gruppe erhielt in der Folge jeden Tag 80 Milligramm Simvastatin, die Referenzgruppe ein Placebopräparat, jeweils über einen Zeitraum von 28 Tagen. Das Hauptaugenmerk dieser Studie lag auf der Betrachtung der Anzahl der Tage, an denen keine maschinelle Beatmung notwendig war. Es zeigte sich, dass mit dieser hochdosierten Statin-Therapie keine signifikante Verkürzung einer maschinellen Beatmungstherapie erzielt werden konnte (*McAuley et al. 2014*).

Die zweite Studie bezog sich konkret auf eine Sepsis-assoziierte Form des ARDS. Auch hier wurden Patienten zufällig einer jeweiligen Gruppe zugewiesen, diesmal jedoch bereits 24 Stunden nach Beginn des akuten Lungenversagens. Die eine Gruppe erhielt zunächst ein Startdosis von 40 Milligramm „Rosuvastatin“ und anschließend eine Tageserhaltungsdosis von 20 Milligramm. Die Kontrollgruppe erhielt wiederum ein Placebopräparat. Insgesamt 745 Patienten konnten in diese Studie eingeschlossen werden und im Gegensatz zur oben genannten Studie lag in diesem Fall das Hauptaugenmerk der Untersuchung auf einem möglichen Einfluss auf das Überleben der jeweiligen Gruppe. Die Tage, an denen keine maschinelle Beatmung vonnöten war, waren in diesem Fall nur ein sekundärer Beobachtungspunkt. Auch in dieser Studie konnte weder ein positiver Einfluss auf das Überleben, noch auf die maschinelle Beatmungszeit nachgewiesen werden. Neben der Auswertung dieser beiden zufällig erstellten Gruppen, betrachtete man 109 Patienten, die bereits vor Beginn des Lungenversagens Statine erhalten hatten. Auch in dieser Untergruppe konnte kein positiver Effekt auf das Überleben nachgewiesen werden (*Truwit et al. 2014*). Dieses Ergebnis stand im Gegensatz zu einer ein Jahr zuvor erschienenen Studie. In dieser wurden Patienten mit einer schweren Sepsis, ebenfalls per Zufall, in eine Gruppe mit Statinen und eine Placebogruppe unterteilt. Patienten, die in diesem Fall bereits vor Krankenhausaufenthalt ein Statin erhielten, zeigten bei der Fortführung ihrer Statin-Therapie eine signifikant geringere Sterblichkeit als die Vergleichsgruppe ohne derartige Therapie (*Kruger et al. 2013*).

4.3 Mögliche Ursachen eines positiven Effekts der perihospitalen Statin-Therapie

Auffällig und interessant sind die Ergebnisse deshalb, da anscheinend nur die Patienten mit der schweren Verlaufsform des ARDS, nicht aber die an der milden beziehungsweise moderaten Form Erkrankten von einer perihospitalen Statin-Therapie profitieren (*Mansur et al. 2015*). Eine Erklärung hierfür könnte in den verschiedenen pathologischen Korrelaten liegen, welche mit dem jeweiligen Schweregrad der Erkrankung assoziiert werden können (*Thille et al. 2013*). In einer Studie wurden 356 Autopsie-Berichte von Patienten mit ARDS erstellt und mit den Kriterien der „Berliner Definition“ verglichen. Es zeigte sich, dass die pathologischen Ergebnisse, je nach Schweregrad des ARDS, stark variierten. So litten 60% der Patienten, die nach den Berliner Kriterien in die Gruppe des schweren ARDS gehörten, unter einer diffusen alveolären Schädigung. Bei der moderaten Gruppe waren es noch 40%, bei der milden Gruppe nur noch 12%. Dieser Unterschied befand sich mit einem p-Wert von 0,0004 in einem deutlich signifikanten Niveau.

Einhergehend mit der diffusen alveolären Schädigung war das Gewicht der untersuchten Lungen bei schwerem ARDS signifikant höher. So wog die Lunge im Falle eines schweren ARDS fast zwei Kilogramm, wohingegen es bei den anderen Verlaufsformen ungefähr anderthalb Kilogramm waren (*Thille et al. 2013*). Weiterhin zeigte sich, dass die Prozentrate der diffusen alveolären Schädigung ab einer Dauer des Lungenversagens von mindestens 72 Stunden relativ konstant blieb. So lag diese Rate dann bei ungefähr 60%. War die Dauer kürzer als 72 Stunden, konnte nur bei 27% der Patienten ein diffuser alveolärer Schaden detektiert werden. Somit ist die Wahrscheinlichkeit hoch, bei der länger als 72 Stunden andauernden Form des schweren ARDS eine homogene Untersuchungsgruppe zu erhalten (*Thille et al. 2013*). Zusammenfassend lässt sich sagen, dass die Patienten mit schwerem ARDS im Vergleich zu denjenigen der beiden anderen Schweregrade ein recht homogenes Patientenkollektiv bilden. Dieses weist darüber hinaus einen deutlich höheren Anteil an diffuser alveolärer Schädigung auf.

Wie in der Einleitung beschrieben, ist die diffuse alveoläre Schädigung ein maßgeblicher Faktor in der Pathogenese des ARDS. Da die diffuse alveoläre Schädigung mit einer ausgeprägten Entzündungsreaktion einhergeht, ist es möglich, dass vor allem Patienten mit schwerem ARDS von den pleiotropen, entzündungshemmenden Effekten einer Statin-

Therapie profitieren (*Mansur et al. 2015*). Ursprünglich wurden die 3-Hydroxy-3-Methylglutaryl-Coenzym-A-Reduktase-Hemmer, auch Statine genannt, zur Senkung des Cholesterinspiegels im Blut entwickelt. Im Laufe der Zeit stellte sich heraus, dass Statine auch eine entzündungshemmende Wirkung haben. Zunächst konnte dies bei der Entstehung von Gefäßerkrankungen wie der Atherosklerose nachgewiesen werden (*Jain und Ridker 2005*). Ähnlich wie bei der Entstehung des ARDS kommt es bei dieser Gefäßerkrankung zur Schädigung des Endothels durch Zytokine mit nachfolgender Adhäsion sowie Migration von Leukozyten. Diese sezernieren entzündungsfördernde Zytokine und Wachstumsfaktoren, so dass es zu einer lokalen Entzündungsreaktion an der Gefäßwand kommt. Infolge der Entzündungsreaktion steigt das Risiko für eine Plaqueruptur und darüber hinaus ist sie für einen Anstieg des C-reaktiven Proteins verantwortlich (*Jain und Ridker 2005*). Im Rahmen mehrerer Studien zur Untersuchung des Effekts von Statinen auf die Entstehung von potenziell tödlichen Herzerkrankungen bei Atherosklerose ergab sich erstmals die Vermutung, dass es neben dem bereits bekannten Effekt der Cholesterolreduktion eine weitere Wirkung von Statinen geben müsste. Der gefundene protektive Effekt der Statine konnte nicht allein auf die Cholesterolreduktion zurückgeführt werden, so dass eine weitere Wirkung ursächlich sein musste (*Jain und Ridker 2005; LIPID Study Group et al. 1998; Heart Protection Study Collaborative Group 2002*).

Im Folgenden sollen einige Ansätze zur Erklärung des immunmodulatorischen Effekts von Statinen diskutiert werden. So basiert der immunmodulatorische Effekt der Statine unter anderem auf einer Änderung der Entzündungsreaktion auf Ebene der Endothelzellen. Als Folge der Endothelschädigung durch eine Entzündung kommt es zu einer verminderten Aktivität der endothelialen Stickstoffmonoxid-Synthase, auch eNOS genannt (*Jain und Ridker 2005*). Das von dieser Synthase synthetisierte Stickstoffmonoxid NO übernimmt Funktionen in der Regulation des Gefäßtonus (*Ignarro et al. 1987*) und hat ebenfalls Einfluss auf die Interaktion zwischen Leukozyten und Endothelzellen (*Gauthier et al. 1995*). So konnte im Rahmen einer Studie gezeigt werden, dass es unter Einfluss von NO zu einer signifikant geringeren Leukozytenadhäsion an der endothelialen Zellwand kommt (*Gauthier et al. 1995*). Dadurch, dass Statine zu einer Vermehrung der eNOS und folglich zu einer erhöhten Stickstoffmonoxidkonzentration innerhalb der Endothelzellen führen, kann die Entzündung eingedämmt werden (*Jain und Ridker 2005*). Neben der verursachten geringeren Leukozytenadhäsion durch erhöhte Stickstoffmonoxidkonzentrationen in der Zelle kommt es zusätzlich zu einer direkten Hemmung der Zytokinausschüttung durch Endothelzellen. In

Anwesenheit von NO kommt es zur Sulfidierung der intrazellulären Proteinkomplexe (*SNARE*), welche an der Exozytose von Vesikeln beteiligt sind. Durch die Sulfidierung werden die Proteine in ihrer Struktur verändert und damit in ihrer Wirkung beeinträchtigt, wodurch wiederum die Exozytose von proinflammatorischen Zytokinen gehemmt wird (*Yamakuchi et al. 2005*).

Über die Wirkung auf die Endothelzellen hinaus haben Statine auch einen Einfluss auf verschiedene Immunzellen. Während des Entzündungsprozesses findet eine Adhäsion und transendotheliale Migration von Leukozyten statt, zu denen auch die bereits angesprochenen neutrophilen Granulozyten gehören. Darüber hinaus kommt es aber auch zur Adhäsion und Migration von Monozyten als einer Vorstufe von Makrophagen. Durch die Gabe von Statinen konnte nicht nur die für die Anlockung weiterer Monozyten notwendige Exozytose von Zytokinen gesenkt werden, sondern auch die Expression der für die Migration der Monozyten verantwortlichen Oberflächenproteine reduziert werden (*Jain und Ridker 2005*). Eines dieser an der Migration und auch Adhäsion beteiligten Proteine ist das von den Monozyten exprimierte *CD11β*. Durch eine sechswöchige Gabe von Statinen konnte die Expression dieses Oberflächenproteins signifikant gesenkt werden und damit einhergehend auch die Migration und Adhäsion von Monozyten (*Weber et al. 1997*).

Doch nicht nur die Expression von Oberflächenproteinen zur Adhäsion und Migration, sondern auch die Expression von Oberflächenproteinen zur Aktivierung weiterer Immunzellen wird durch Statine beeinflusst. In einer Studie konnte nachgewiesen werden, dass es im Rahmen einer Statin-Therapie zu einer geringeren Expression von *Major histocompatibility class II*, kurz MHC-II kommt. Durch Hemmung des genetischen Promoters, welcher unter Einfluss von Interferonen zu einer Expression von MHC-II führt, kann nachfolgend die Aktivierung von T-Lymphozyten durch MHC-II gehemmt werden. Betroffen von diesem Effekt sind nicht nur Monozyten-Makrophagen, sondern auch Endothelzellen (*Kwak et al. 2000*).

Auch auf der molekularen Ebene lässt sich ein möglicher antientzündlicher Effekt durch eine Statin-Therapie nachvollziehen. Eine Untergruppe der Lipide stellen die Isoprenoide dar, die ein Zwischenprodukt der Cholesterolsynthese bilden (**Abbildung 14**). Bei in der Zelle befindlichen G-Proteinen, oder auch kleineren Guanosintriphosphat bindenden Proteinen, wie zum Beispiel Ras, Rho und Rac, dienen Isoprenoide als Lipidanhänge (*van Aelst und*

D'Souza-Schorey 1997). Die Aktivierung der Ras, Rho- und Rac-Kinasen ist abhängig von Farnesylierung, beziehungsweise Geranylgeranylierung und wird durch Wachstumsfaktoren beziehungsweise Zytokinausschüttung ausgelöst. Durch die Aktivierung dieser Kinasen wiederum wird die Zellproliferation, die Generierung von reaktiver Sauerstoffspezies, sowie die weitere Verstärkung der Entzündungsreaktion gefördert (*van Aelst und D'Souza-Schorey 1997; Liao und Laufs 2005*). Für die angesprochene Farnesylierung beziehungsweise Geranylgeranylierung sind die auch als Isoprenoide bezeichneten Farnesylpyrophosphat und Geranylgeranylpyrophosphat nötig. Diese werden daher durch eine Hemmung der Cholesterolsynthese durch Statine in vermindertem Maße synthetisiert. In der Folge wird daher die Aktivität der GTP-bindenden Proteine Ras, Rho und Rac reduziert (*Jain und Ridker 2005*). So ist auch die zuvor beschriebene vermehrte Expression der endothelialen Stickstoffmonoxid-Synthase abhängig von der Hemmung des GTP-bindenden Proteins Rho (*Laufs et al. 1998*). Da der Prozess einer vermehrten Expression der endothelialen Stickstoffmonoxid-Synthase durch Zuführen von Geranylgeranylpyrophosphat wiederum reduziert werden konnte, wurde vermutet, dass tatsächlich eine Hemmung der Geranylgeranylpyrophosphatsynthese die vermehrte Expression der eNOS bedingt (*Rikitake und Liao 2005*).

Neben einer Hemmung der eNOS Expression durch die Rho-Kinase übernimmt diese Kinase zudem eine Funktion in der Regulation der Barriere-Funktion des Endothels. Wie in der Einleitung zuvor beschrieben, wird die Permeabilität der als semipermeable Membran fungierenden Endothelzellen maßgeblich durch das Zytoskelett beeinflusst. Eine Kontraktion dieses Skeletts führt zum Abrunden der Endothelzelle, wodurch interzelluläre Leckagen entstehen und somit ein Flüssigkeitsübertritt in das Interstitium möglich ist (*Dudek und Garcia 2001*). Durch eine Statin-Therapie konnte eine enorme Verbesserung der Barriere-Funktion von Endothelzellen nachgewiesen werden. Dies unter dem Gesichtspunkt, dass die Myosin-leichte-Kette-Kinase für die Zellkontraktion in einem phosphorylierten Zustand vorliegen muss. An der Phosphorylierung der Myosin-leichte-Ketten-Kinase ist wiederum die Rho-Kinase entscheidend beteiligt. Unter Statin-Therapie zeigte sich daher eine signifikante Reduktion der Phosphorylierung der Myosin-leichte-Ketten-Kinase und folglich eine geringere Zellkontraktion (*Jacobson et al. 2004*).

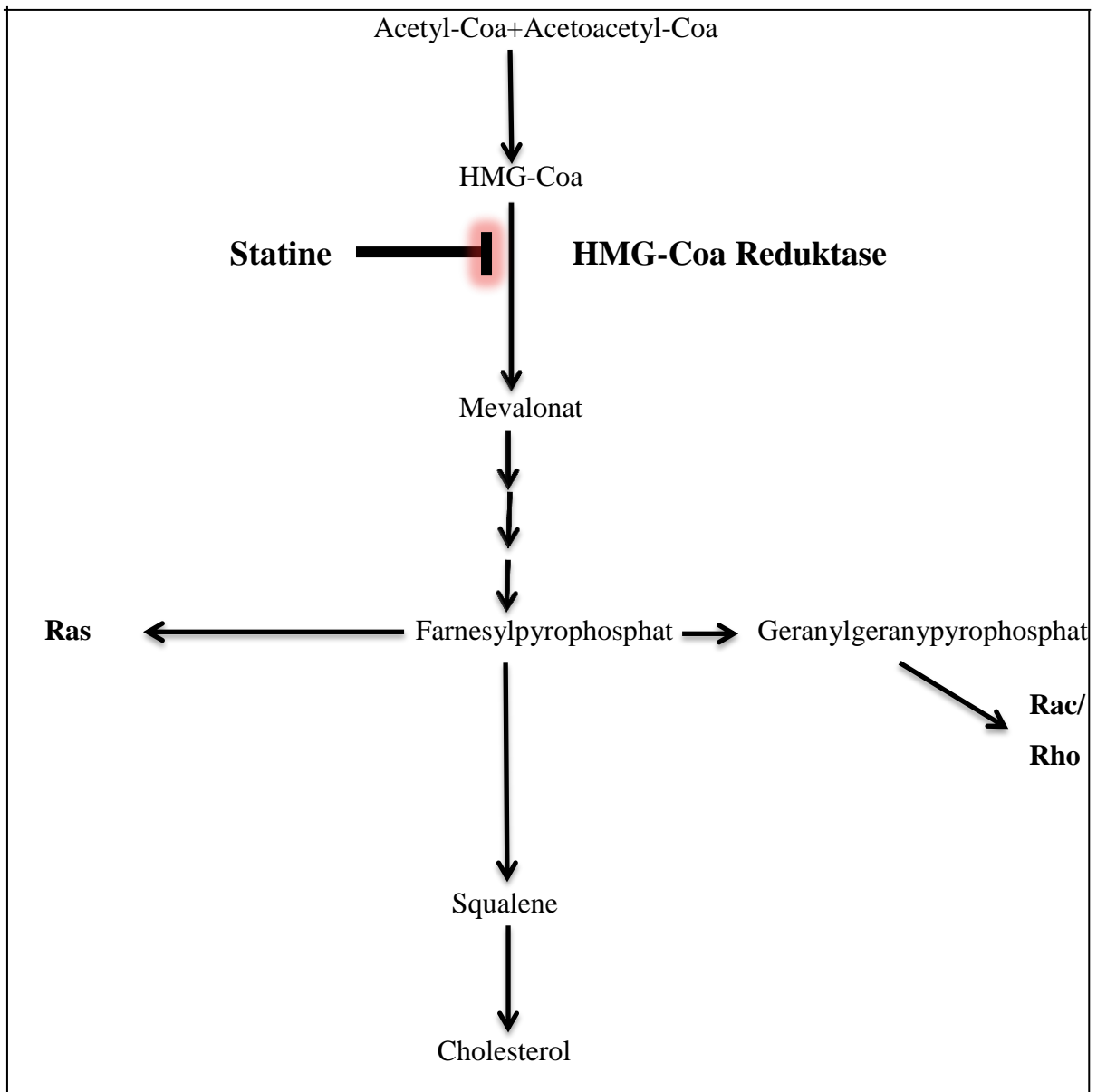


Abbildung 14: Durch Hemmung der HMG-Coa-Reduktase durch Statine kommt es zu einer verminderten Aktivierung der GTP-bindenden Kinasen Rac und Rho
Erstellt nach einem Vorbild von Jain und Ridker 2005, S

Darüber hinaus wirken die Rho- und Rac-Kinasen auch auf der transkriptionalen Ebene. Aufgrund der verminderten Synthese dieser Kinasen trägt die Statin-Therapie daher auch dort zu einer verminderten Entzündungsreaktion bei. Dies, da auch die bei einer Entzündung beispielsweise durch Makrophagen ausgeschütteten Zytokine selbst einen Einfluss auf die Transkription von Genen nehmen, indem sie die Aktivierung der Transkriptionsfaktoren bewirken. Einer dieser Transkriptionsfaktoren ist der nukleäre Faktor κB , kurz NF- κB . Die durch diesen Transkriptionsfaktor exprimierten Gene würden wiederum ihrerseits die weitere Ausschüttung von Zytokinen bedingen sowie die Expression von Oberflächenproteinen zur Leukozytenadhäsion erhöhen. Somit könnte es dann zu einer sich selbst verstärkenden

Entzündungsreaktion kommen (*Jain und Ridker 2005*). Dieser NF- κ B liegt normalerweise gebunden im Zytoplasma vor. Kommt es jedoch durch eine Entzündungsreaktion zur Phosphorylierung des nukleären Faktors, so wird er in den Zellkern aufgenommen, wo er als Transkriptionsfaktor Einfluss auf die Expression von Genen nehmen kann (*Hayden und Ghosh 2004*). Bei der Phosphorylierung die somit die Aktivierung von NF- κ B bedingt, spielen erneut die Rho- und Rac-Kinase eine entscheidende Rolle. Folglich ist die Aktivierung des nukleären Transkriptionsfaktors NF- κ B reduziert und als Resultat auch die Expression entzündungsfördernder Adhäsionsmoleküle, sowie die weitere Ausschüttung von Zytokinen (*Perona et al. 1997*).

Ein wichtiger Gegenspieler des NF- κ B ist ebenfalls ein Transkriptionsfaktor. Dabei handelt es sich um den *Krüppel-like-Factor II*, oder kurz KLF-II, welcher vor allem in den Endothelzellen der Lunge zu finden ist (*Jain und Ridker 2005*). KLF als Transkriptionsfaktor induziert die Expression der endothelialen Stickstoffmonoxid-Synthase und hemmt die Expression von Oberflächenmolekülen, wie von VCAM1, die für eine Adhäsion essentiell sind. Von noch größerer Bedeutung ist jedoch die hemmende Wirkung von KLF auf die Expression seines direkten molekularen Gegenspielers, den NF- κ B. Sowohl über die verminderte Expression von Adhäsionsmolekülen als auch von NF- κ B, wird somit einer Verstärkung der Entzündungsreaktion entgegengewirkt (*SenBanerjee et al. 2004*). So konnte eine durch KLF-II gehemmte Reaktion auf proinflammatorische Stimuli, wie den Tumornekrosefaktor α , Interleukin 1 und auch Lipopolysaccharide nachgewiesen werden (*SenBanerjee et al. 2004*). Die vermehrte Expression von KLF-II konnte in einer Studie durch drei verschiedene Statinpräparate beobachtet werden (Simvastatin, Cerivastatin und Lovastatin). Da diese vermehrte Expression durch die Gabe von Mevalonat oder Geranylgeranylpyrophosphat verhindert werden konnte, wurde auch hier ein Einfluss der GTP-bindenden Proteine vermutet (*Parmar et al. 2005*).

Tabelle 10: Übersichtstabelle der antientzündlichen Wirkmechanismen einer Statin-Therapie**Antientzündliche Wirkung von Statinen**Hemmung der Isoprenylierung:

verminderte Aktivität der GTP-bindenden Proteine:

- vermehrte Expression der eNOS = mehr NO
- vermehrte Expression von KLF II = vermehrte Expression der eNOS
 - = weniger Phosphorylierung von NF- κ B
 - = weniger Expression VCAM1
- verminderte Aktivität der Myosin-leichte-Ketten Kinase
 - = weniger Zellkontraktion -> reduzierte endotheliale Permeabilität
- verminderte Phosphorylierung NF- κ B
 - = verminderte Expression von Adhäsionsmolekülen

Erhöhtes NO:

- verminderte endotheliale Adhäsion und Migration von Leukozyten
- verminderte Exozytose von Zytokinen durch Sulfidierung von SNARE-Proteinen

Hemmung von Expressionen:

- verminderte Adhäsion und Migration von Monozyten durch verminderte Expression von CD11 β
- verminderte Aktivierung von T-Lymphozyten durch verminderte MHC-II-Expression

4.4 Mögliche weitere Einflüsse der perihospitalen Statin-Therapie

Neben dem Einfluss auf die Mortalitätsrate der Patienten, die an der schwersten Form des ARDS litten, können weitere Wirkungen der Statin-Therapie benannt werden. So wurden bei dem für die Funktion des jeweiligen Organsystems stehenden *SOFA-Score* bei drei Organsystemen verbesserte Werte ermittelt. Patienten mit einer perihospitalen Statin-Therapie hatten einen signifikant besseren Wert im Bereich des Herz-Kreislauf-Systems. Dieser Effekt ließ sich für den gesamten Beobachtungszeitraum beobachten. Selbiges gilt für die Werte der Leberfunktion und des zentralen Nervensystems. Ähnliche Ergebnisse fanden sich auch hinsichtlich der genaueren Analyse der Entzündungsmarker CRP und PCT bei Patienten mit einer perihospitalen Statin-Therapie im Vergleich zu Patienten ohne eine derartige Vormedikation, wobei die Werte nicht eindeutig signifikant waren. Es zeigte sich jedoch auch hier für beide Parameter ein geringerer Mittelwert in der Patientengruppe mit perihospitaler Statin-Therapie (*Mansur et al. 2015*).

In einem an Schweinen durchgeführten Tierversuch konnte eine positive Wirkung von Statinen auf die Perfusion des Herzmuskels gezeigt werden. Dieser Effekt trat unabhängig von einer Senkung der Lipide im Blutplasma ein. Im Rahmen derselben Untersuchung wurde mittels Gabe eines Dobutaminpräparats künstlicher Stress für das Herz-Kreislauf-System erzeugt. Es zeigte sich, dass die Koronararterien der Schweine, welche eine Statin-Therapie erhielten, signifikant weniger endotheliale Leckagen aufwiesen als die der Kontrollgruppe (*Bonetti et al. 2002*). Auch beim Menschen konnte eine positive Wirkung der Statine auf die arterielle Durchblutung im Sinne eines intakten Endothels nachgewiesen werden. Patienten, welche mindestens seit drei Monaten ein Statinpräparat einnahmen, wiesen in der ultraschallgestützten Untersuchung der Brachialarterie am Arm ein besseres Flussprofil auf als die Referenzgruppe. Dieses Ergebnis war wiederum unabhängig von der Höhe der Lipid-Werte im Plasma (*Jarvisalo et al. 1999*).

Nicht nur bei Zellen der Gefäßwand ließen sich positive Effekte einer Statin-Therapie beobachten, sondern auch bei den Zellen der Leber. So wiesen Leberzellen, die mit Interleukinen stimuliert wurden, bei paralleler Stimulation durch ein Statinpräparat eine signifikant erniedrigte Sekretion von CRP auf. Hierbei führten mehrere Statinpräparate zu diesem Effekt. Eine Messung der Laktatdehydrogenase, die als Indikator für eine Zellschädigung dient, blieb selbst bei hohen Dosen von Statinen im Normbereich. Durch die Gabe von Mevalonat der Vorstufe von Farnesylpyrophosphat ließ sich dieser

immunmodulatorische Effekt aufheben. Da dieser Umstand auf die zuvor berichtete verminderte Synthese der GTP-bindenden Proteine hinweist, wurde die Vermutung geäußert, dass es zu einer Modifikation auf der transkriptionalen Ebene und damit der gesamten Leberzelle kommt (*Arnaud et al. 2005*). Einhergehend mit der erniedrigten hepatozytären Sekretion von CRP unter Statin-Therapie bei Hepatozyten konnte bereits eine vorangegangene Studie erniedrigte Spiegel im Blutplasma nachweisen. Im Rahmen dieser Studie wurde bei Patienten, die einen Herzinfarkt erlitten hatten, über einen Zeitraum von fünf Jahren die Höhe des CRPs im Blutplasma bestimmt. Von 472 Patienten erhielten 258 zufällig ausgesuchte Patienten während dieses Zeitraums ein Statinpräparat, die übrigen Patienten hingegen ein Placebopräparat. Bei dem Vergleich beider Gruppen konnte eine signifikante Reduktion des durchschnittlichen CRP-Wertes in der Statingruppe nachgewiesen werden. Die Gruppe, welche das Placebo erhielt, hatte im Verlauf der Studie ein im Vergleich zum Ausgangswert gestiegenes durchschnittliches CRP (*Ridker et al. 1999*).

4.5 Limitationen der Untersuchung

Eine Limitation der in dieser Dissertation vorgestellten Untersuchung ist die Außerachtlassung verschiedener genetischer Faktoren, welche die Pharmakokinetik von Statinen beeinflussen können. Ein Beispiel dafür sind die Einzelnukleotidpolymorphismen, die in unterschiedliche Variationen der Desoxyribonukleinsäure resultieren. Somit können die tatsächlichen Blutplasmakonzentrationen des Wirkstoffs nach der Verstoffwechslung eines Statinpräparats erheblich schwanken (*Link et al. 2008*). So beeinflusst zum Beispiel einer dieser Einzelnukleotidpolymorphismen die Aufnahme der Statinpräparate in die Leberzelle. So erreichten Patienten mit dem als C-Allel dieses Polymorphismus bezeichneten Typs deutlich höhere Blutkonzentrationen als Patienten mit dem G-Allel (*Link et al. 2008*). Dabei ist die Verteilung dieser genetischen Variationen zwischen den Ethnien unterschiedlich, aber auch von Geschlecht und Alter abhängig (*Niemi 2010*). Darüber hinaus spielen auch die Interaktionen zwischen Medikamenten eine Rolle, die in dieser Untersuchung nicht berücksichtigt wurden. Ein Beispiel dafür ist die parallele Medikation mit Amiodaron oder Kalziumantagonisten, die durch die Beeinflussung von Enzymen die Konzentration von Statinen verändern können (*Link et al. 2008*). Eine genaue Bestimmung der Blutkonzentration ist in dieser Untersuchung nicht erfolgt.

Eine weitere Limitation liegt im Studiendesign. Es handelt es sich bei dieser Studie um eine klinisch prospektive, observationelle Studie. Um den Effekt eines Medikaments zu überprüfen, ist eine randomisierte kontrollierte Studie besser geeignet (*Mansur et al. 2015*).

5 Fazit der Untersuchung

Für das dieser Untersuchung zugrunde liegende Patientenkollektiv konnte eine positive Auswirkung einer perihospitalen Statin-Therapie auf die Überlebenswahrscheinlichkeit von Patienten mit Sepsis-assoziiertem ARDS beobachtet werden. Jedoch trifft dies nur für die Patienten zu, die an der schwersten Form des ARDS litten. Es zeigte sich, dass Patienten mit perihospitaler Statin-Therapie in signifikant geringerem Maße am akuten Lungenversagen starben als Patienten in der Referenzgruppe. Außerdem wies die Gruppe mit schwerem ARDS und perihospitaler Statin-Therapie, über den Gesamtverlauf des Beobachtungszeitraums betrachtet, bei drei Organsystemen signifikant bessere Mittelwerte des *SOFA-Scores* auf. Zusätzlich benötigten die Patienten mit Statin-Therapie, beispielsweise im Rahmen der Vasopressor-Therapie, signifikant weniger Tage eine Organunterstützung (*Mansur et al. 2015*).

Das Ergebnis des positiven Einfluss der Statine auf das Überleben der Patienten mit schwerem ARDS steht im Kontrast zu aktuellen Forschungsergebnissen, in denen sich keine verbesserte Überlebensrate zeigte (*McAuley et al. 2014; Truwit et al. 2014*). Eine mögliche Erklärung liegt in der unterschiedlichen Verwendung der ARDS-Definitionen und dadurch bedingt in der fehlenden Unterteilung der Schweregrade. Bei beiden genannten aktuellen Studien wurde die Definition der *American-European Consensus Conference* von 1994 verwendet, und das akute Lungenversagen wurde nur insgesamt bewertet, jedoch nicht gesondert je nach Schweregrad. Die der Untersuchung durch Mansur et al. zugrunde liegende Definition ist die bis dato aktuelle Definition des ARDS, die es ermöglicht, die Schweregrade mild, moderat und schwer gesondert zu betrachten. Beim gegenwärtigen Stand der Forschung handelt es sich hierbei um die erste Studie, die einen Einfluss der Statine, bezogen auf die einzelnen Schweregrade, untersucht (*Mansur et al. 2015*). Dass tatsächlich die Statin-Therapie ausschlaggebend für die verbesserte Überlebensrate der Patienten war, legt die erfolgreiche Objektivierung mittels *Propensity Score Matching* und *Cox Regression* nahe. Der p-Wert blieb signifikant sowohl im Falle des Überlebensmodells als auch bei der Risikoberechnung im Regressionsmodell. Der positive Einfluss der Statine ist durch das pleiotrope Wirkprofil des Medikaments erklärbar. Dies kann den entscheidenden Pathomechanismen bei der Entstehung eines ARDS entgegenwirken (**Abbildung 14**). So wird durch Statine zum Beispiel durch eine Beeinflussung der Transkription von Genen der

Endothelzelle die starke Entzündungsreaktion gehemmt, die eine Zellschädigung von Endothelzelle sowie alveolärer Epithelzelle nach sich zieht (*Laufs et al. 1998*). Auch durch eine Beeinflussung der Immunzellen selbst (*Weber et al. 1997*) oder durch eine reduzierte Exozytose von Zytokinen ist ein positiver Effekt erklärbar (*Yamakuchi et al. 2005*). Darüber hinaus kann die Entstehung des Lungenödems oder interstitiellen Ödems mittels verminderter Zellkontraktion und dadurch bedingt weniger interzellulärer Lücken reduziert werden (*Jacobson et al. 2004*).

Die Schlüsselrolle dieser immunmodulatorischen Wirkung spielt dabei die reduzierte Isoprenylierung, bedingt durch die Hemmung der 3-Hydroxy-3-Methylglutaryl-Coa-Reduktase durch Statine (*Jain und Ridker 2005*). Die Erklärung, warum, wie in diesem Kollektiv beobachtet, vor allem Patienten, die an der schwersten Form des ARDS litten, von einer perihospitalen Statin-Therapie profitieren, kann in der Pathologie liegen. Die Ausprägung der Entzündungsreaktion und damit verbunden der Schaden der Endothelzellen, der diffuse alveoläre Schaden und das Lungenödem sind in dieser Gruppe am stärksten ausgeprägt (*Thille et al. 2013*). Daher stellen diese Patienten nicht nur ein relativ homogenes Patientenkollektiv dar, sondern bieten auch die Voraussetzung dafür, dass die perihospitale Statin-Therapie die größte Wirksamkeit entfalten kann (*Thille et al. 2013*).

Trotz der positiven Ergebnisse dieser Untersuchung gibt es Limitationen der durchgeführten klinisch prospektiven Studie. Obwohl genetische Faktoren, das Alter und das Geschlecht eine entscheidende Rolle in der Verstoffwechslung eines Statinpräparats spielen (*Link et al. 2008*), wurde diesbezüglich keine Einteilung innerhalb des Patientenkollektivs getroffen. Des Weiteren wurden die bei Polymedikation möglichen Wechselwirkungen mit anderen Medikamenten nicht beachtet. Auch wurde der Blutplasmaspiegel des Statins nicht bestimmt (*Mansur et al. 2015*). Allerdings ist die Konzentration, die für den antiinflammatorischen Effekt benötigt wird, unbekannt, und in einer Studie konnte nachgewiesen werden, dass trotz einfacher Verabreichung eines Statinpräparats hohe Plasmaspiegel erreicht werden können (*Mansur et al. 2015*).

Ungeachtet der Limitationen dieser Untersuchung zeigt sich in der Zusammenschau der Ergebnisse, dass dennoch von aussagekräftigen Ergebnissen gesprochen werden kann. Eine prähospitalen Statin-Therapie sollte in jedem Fall auf der Intensivstation fortgeführt werden, vor allem bei Patienten, die an der schwersten Form des ARDS leiden. Darüber hinaus zeigte

sich die Bedeutung der Berliner Definition, die eine Einteilung in verschiedene Schweregrade des ARDS erlaubt. So war es möglich, dezidierte Aussagen hinsichtlich eines Einflusses der Statin-Therapie auf die unterschiedlichen Stadien des ARDS zu treffen (*Mansur et al. 2015*). Da der alveoläre Schaden in einer Lungenfibrose und damit chronischen Schädigung münden kann (*Katzenstein et al. 1976*), gilt es, dieses zu verhindern. So könnten Langzeitfolgen und damit Kosten für das Gesundheitssystem gespart werden. Ebenfalls könnten die in dieser Untersuchung beobachteten Ergebnisse durch zukünftige Studien kontrolliert werden oder als Ausgangspunkt für weitere Studien dienen (*Mansur et al. 2015*). Nicht zuletzt, da Statine eine verhältnismäßig preisgünstige Medikamentengruppe darstellen (*Pandya et al. 2015*).

6 Literaturverzeichnis

- Ali S, Ferguson ND (2011): High-frequency oscillatory ventilation in ALI/ARDS. *Crit Care Clin* 27, 487–499
- Almog Y, Shefer A, Novack V, Maimon N, Barski L, Eizinger M, Friger M, Zeller L, Danon A (2004): Prior statin therapy is associated with a decreased rate of severe sepsis. *Circulation* 110, 880–885
- Annane D, Bellissant E, Bollaert P, Briegel J, Confalonieri M, Gaudio R de, Keh D, Kupfer Y, Oppert M, Meduri GU (2009): Corticosteroids in the treatment of severe sepsis and septic shock in adults: a systematic review. *JAMA* 301, 2362–2375
- Annane D, Bellissant E, Bollaert PE, Briegel J, Keh D, Kupfer Y (2015): Corticosteroids for treating sepsis. *The Cochrane database of systematic reviews* 2015, Issue 12, Art No.: CD002243, 1-3
- Arnaud C, Burger F, Steffens S, Veillard NR, Nguyen TH, Trono D, Mach F (2005): Statins reduce interleukin-6-induced C-reactive protein in human hepatocytes: new evidence for direct antiinflammatory effects of statins. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 25, 1231–1236
- Ashbaugh DG, Bigelow DB, Petty TL, Levine BE (1967): Acute respiratory distress in adults. *Lancet* 2, 319–323
- Austin PC (2011): An Introduction to Propensity Score Methods for Reducing the Effects of Confounding in Observational Studies. *Multivariate Behav Res* 46, 399–424
- Bachofen M, Weibel ER (1977): Alterations of the gas exchange apparatus in adult respiratory insufficiency associated with septicemia. *Am Rev Respir Dis* 116, 589–615
- Baron RM, Levy BD (2016): Recent advances in understanding and treating ARDS. *F1000Research* 5: 725, 1-6
- Baumann WR, Jung RC, Koss M, Boylen CT, Navarro L, Sharma OP (1986): Incidence and mortality of adult respiratory distress syndrome: a prospective analysis from a large metropolitan hospital. *Crit Care Med* 14, 1–4
- Bernard GR, Luce JM, Sprung CL, Rinaldo JE, Tate RM, Sibbald WJ, Kariman K, Higgins S, Bradley R, Metz CA (1987): High-dose corticosteroids in patients with the adult respiratory distress syndrome. *N Engl J Med* 317, 1565–1570
- Bernard GR, Artigas A, Brigham KL, Carlet J, Falke K, Hudson L, Lamy M, LeGall JR, Morris A, Spragg R (1994): Report of the American-European consensus conference on ARDS: definitions, mechanisms, relevant outcomes and clinical trial coordination. The Consensus Committee. *Intensive Care Med* 20, 225–232
- Bersten AD, Edibam C, Hunt T, Moran J (2002): Incidence and mortality of acute lung injury and the acute respiratory distress syndrome in three Australian States. *Am J Respir Crit Care Med* 165, 443–448

- Blondonnet R, Constantin J, Sapin V, Jabaudon M (2016): A Pathophysiologic Approach to Biomarkers in Acute Respiratory Distress Syndrome. Article ID: 3501373. *Dis Markers* 2016, 1-20
- Bone RC, Balk RA, Cerra FB, Dellinger RP, Fein AM, Knaus WA, Schein RM, Sibbald WJ (1992): Definitions for sepsis and organ failure and guidelines for the use of innovative therapies in sepsis. The ACCP/SCCM Consensus Conference Committee. American College of Chest Physicians/Society of Critical Care Medicine. *Chest* 101, 1644–1655
- Bonetti PO, Wilson SH, Rodriguez-Porcel M, Holmes DR, JR, Lerman LO, Lerman A (2002): Simvastatin preserves myocardial perfusion and coronary microvascular permeability in experimental hypercholesterolemia independent of lipid lowering. *J Am Coll Cardiol* 40, 546–554
- Boyle AJ, Mac Sweeney R, McAuley DF (2013): Pharmacological treatments in ARDS; a state-of-the-art update. *BMC medicine* 11, 166
- Brower RG, Matthay MA, Morris A, Schoenfeld D, Thompson BT, Wheeler A (2000): Ventilation with lower tidal volumes as compared with traditional tidal volumes for acute lung injury and the acute respiratory distress syndrome. The Acute Respiratory Distress Syndrome Network. *N Engl J Med* 342, 1301–1308
- Butt Y, Kurdowska A, Allen TC (2016): Acute Lung Injury: A Clinical and Molecular Review. *Arch Pathol Lab Med* 140, 345–350
- Craig TR, Duffy MJ, Shyamsundar M, McDowell C, O’Kane CM, Elborn JS, McAuley DF (2011): A randomized clinical trial of hydroxymethylglutaryl- coenzyme a reductase inhibition for acute lung injury (The HARP Study). *Am J Respir Crit Care Med* 183, 620–626
- Davis WB, Rennard SI, Bitterman PB, Crystal RG (1983): Pulmonary oxygen toxicity. Early reversible changes in human alveolar structures induced by hyperoxia. *N Engl J Med* 309, 878–883
- Dudek SM, Garcia JG (2001): Cytoskeletal regulation of pulmonary vascular permeability. *J Appl Physiol* (1985) 91, 1487–1500
- Duncan AW, Oh TE, Hillman DR (1986): PEEP and CPAP. *Anaesth Intensive Care* 14, 236–250
- Faruqi I, Patel S, Simpson SQ (2008): Acute respiratory distress syndrome: time to entertain a change but not to make one. *Critical Care Med* 36, 2926–2928
- Fein AM, Calalang-Colucci MG (2000): Acute lung injury and acute respiratory distress syndrome in sepsis and septic shock. *Crit Care Clin* 16, 289–317
- Ferguson ND, Davis AM, Slutsky AS, Stewart TE (2005a): Development of a clinical definition for acute respiratory distress syndrome using the Delphi technique. *J Crit Care* 20, 147–154

- Ferguson ND, Frutos-Vivar F, Esteban A, Fernández-Segoviano P, Aramburu JA, Nájera L, Stewart TE (2005b): Acute respiratory distress syndrome: underrecognition by clinicians and diagnostic accuracy of three clinical definitions. *Crit Care Med* 33, 2228–2234
- Ferguson ND, Frutos-Vivar F, Esteban A, Gordo F, Honrubia T, Peñuelas O, Algora A, García G, Bustos A, Rodríguez I (2007): Clinical risk conditions for acute lung injury in the intensive care unit and hospital ward: a prospective observational study. *Crit Care* 11, R96, 1–10
- Fowler AA, Hamman RF, Good JT, Benson KN, Baird M, Eberle DJ, Petty TL, Hyers TM (1983): Adult respiratory distress syndrome: risk with common predispositions. *Ann Intern Med* 98, 593–597
- Gauthier TW, Scalia R, Murohara T, Guo JP, Lefer AM (1995): Nitric oxide protects against leukocyte-endothelium interactions in the early stages of hypercholesterolemia. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 15, 1652–1659
- Goss CH, Brower RG, Hudson LD, Rubenfeld GD (2003): Incidence of acute lung injury in the United States. *Crit Care Med* 31, 1607–1611
- Grommes J, Soehnlein O (2011): Contribution of neutrophils to acute lung injury. *Mol Med* 17, 293–307
- Hayden MS, Ghosh S (2004): Signaling to NF-kappaB. *Genes Dev* 18, 2195–2224
- Heart Protection Study Collaborative Group (2002): MRC/BHF Heart Protection Study of cholesterol lowering with simvastatin in 20,536 high-risk individuals: a randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 360, 7–22
- Hernu R, Wallet F, Thiolliere F, Martin O, Richard JC, Schmitt Z, Wallon G, Delannoy B, Rimmele T, Demaret C et al. (2013): An attempt to validate the modification of the American-European consensus definition of acute lung injury/acute respiratory distress syndrome by the Berlin definition in a university hospital. *Intensive Care Med* 39, 2161–2170
- Hudson LD, Milberg JA, Anardi D, Maunder RJ (1995): Clinical risks for development of the acute respiratory distress syndrome. *Am J Respir Crit Care Med* 151, 293–301
- Ignarro LJ, Buga GM, Wood KS, Byrns RE, Chaudhuri G (1987): Endothelium-derived relaxing factor produced and released from artery and vein is nitric oxide. *Proc Natl Acad Sci USA* 84, 9265–9269
- Jacobson JR, Dudek SM, Birukov KG, Ye SQ, Grigoryev DN, Girgis RE, Garcia JGN (2004): Cytoskeletal activation and altered gene expression in endothelial barrier regulation by simvastatin. *Am J Respir Cell Mol Biol* 30, 662–670
- Jacobson JR, Barnard JW, Grigoryev DN, Ma S, Tuder RM, Garcia JGN (2005): Simvastatin attenuates vascular leak and inflammation in murine inflammatory lung injury. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol* 288, L1026–32
- Jain MK, Ridker PM (2005): Anti-inflammatory effects of statins: clinical evidence and basic mechanisms. *Nat Rev Drug Discov* 4, 977–987

- Jarvisalo MJ, Toikka JO, Vasankari T, Mikkola J, Viikari JS, Hartiala JJ, Raitakari OT (1999): HMG CoA reductase inhibitors are related to improved systemic endothelial function in coronary artery disease. *Atherosclerosis* 147, 237–242
- Katzenstein AL, Bloor CM, Leibow AA (1976): Diffuse alveolar damage--the role of oxygen, shock, and related factors. A review. *Am J Pathol* 85, 209–228
- Klein J (1990): Normobaric pulmonary oxygen toxicity. *Anesth Analg* 70, 195–207
- Kruger P, Bailey M, Bellomo R, Cooper DJ, Harward M, Higgins A, Howe B, Jones D, Joyce C, Kostner K et al. (2013): A multicenter randomized trial of atorvastatin therapy in intensive care patients with severe sepsis. *Am J Respir Crit Care Med* 187, 743–750
- Kwak B, Mulhaupt F, Myit S, Mach F (2000): Statins as a newly recognized type of immunomodulator. *Nat Med* 6, 1399–1402
- Laufs U, La Fata V, Plutzky J, Liao JK (1998): Upregulation of endothelial nitric oxide synthase by HMG CoA reductase inhibitors. *Circulation* 97, 1129–1135
- Levy MM, Fink MP, Marshall JC, Abraham E, Angus D, Cook D, Cohen J, Opal SM, Vincent J, Ramsay G (2003): 2001 SCCM/ESICM/ACCP/ATS/SIS International Sepsis Definitions Conference. *Crit Care Med* 31, 1250–1256
- Lewandowski K, Metz J, Deutschmann C, Preiss H, Kuhlen R, Artigas A, Falke KJ (1995): Incidence, severity, and mortality of acute respiratory failure in Berlin, Germany. *Am J Respir Crit Care Med* 151, 1121–1125
- Li G, Malinchoc M, Cartin-Ceba R, Venkata CV, Kor DJ, Peters SG, Hubmayr RD, Gajic O (2011): Eight-year trend of acute respiratory distress syndrome: a population-based study in Olmsted County, Minnesota. *Am J Respir Crit Care Med* 183, 59–66
- Liao JK, Laufs U (2005): Pleiotropic effects of statins. *Annu Rev Pharmacol Toxicol* 45, 89–118
- Link E, Parish S, Armitage J, Bowman L, Heath S, Matsuda F, Gut I, Lathrop M, Collins R (2008): SLCO1B1 variants and statin-induced myopathy--a genomewide study. *N Engl J Med* 359, 789–799
- Linko R, Okkonen M, Pettilä V, Perttilä J, Parviainen I, Ruokonen E, Tenhunen J, Ala-Kokko T, Varpula T (2009): Acute respiratory failure in intensive care units. FINNALI: a prospective cohort study. *Intensive Care Med* 35, 1352–1361
- LIPID Study Group, Tonkin A, Aylward D, Colquhoun P (1998): Prevention of Cardiovascular Events and Death with Pravastatin in Patients with Coronary Heart Disease and a Broad Range of Initial Cholesterol Levels. *N Engl J Med* 339, 1349–1357
- Luhr OR, Antonsen K, Karlsson M, Aardal S, Thorsteinsson A, Frostell CG, Bonde J (1999): Incidence and mortality after acute respiratory failure and acute respiratory distress syndrome in Sweden, Denmark, and Iceland. The ARF Study Group. *Am J Respir Crit Care Med* 159, 1849–1861

- Mansur A, Steinau M, Popov AF, Ghadimi M, Beissbarth T, Bauer M, Hinz J (2015): Impact of statin therapy on mortality in patients with sepsis-associated acute respiratory distress syndrome (ARDS) depends on ARDS severity: a prospective observational cohort study. *BMC Med* 13, 128, 1-12
- Marini JJ (1996): Evolving concepts in the ventilatory management of acute respiratory distress syndrome. *Clin Chest Med* 17, 555–575
- Matthay MA, Ware LB, Zimmerman GA (2012): The acute respiratory distress syndrome. *J Clin Invest* 122, 2731–2740
- McAuley DF, Laffey JG, O’Kane CM, Perkins GD, Mullan B, Trinder TJ, Johnston P, Hopkins PA, Johnston AJ, McDowell C et al. (2014): Simvastatin in the acute respiratory distress syndrome. *N Engl J Med* 371, 1695–1703
- Meduri GU, Golden E, Freire AX, Taylor E, Zaman M, Carson SJ, Gibson M, Umberger R (2007): Methylprednisolone infusion in early severe ARDS: results of a randomized controlled trial. *Chest* 131, 954–963
- Montgomery AB, Stager MA, Carrico CJ, Hudson LD (1985): Causes of mortality in patients with the adult respiratory distress syndrome. *Am Rev Respir Dis* 132, 485–489
- Moraes TJ, Plumb J, Martin R, Vachon E, Cherepanov V, Koh A, Loeve C, Jongstra-Bilen J, Zurawska JH, Kus JV et al. (2006): Abnormalities in the pulmonary innate immune system in cystic fibrosis. *Am J Respir Cell Mol Biol* 34, 364–374
- Murray JF, Matthay MA, Luce JM, Flick MR (1988): An expanded definition of the adult respiratory distress syndrome. *Am Rev Respir Dis* 138, 720–723
- NHLBI ARDS Network (2008): Ventilator Protocol card.
http://www.ardsnet.org/files/ventilator_protocol_2008-07.pdf (letzter Zugriff am 21.11.2016)
- Niemi M (2010): Transporter pharmacogenetics and statin toxicity. *Clin Pharmacol Ther* 87, 130–133
- Opitz B, van Laak V, Eitel J, Suttorp N (2010): Innate immune recognition in infectious and noninfectious diseases of the lung. *Am J Respir Crit Care Med* 181, 1294–1309
- Pandya A, Sy S, Cho S, Weinstein MC, Gaziano TA (2015): Cost-effectiveness of 10-Year Risk Thresholds for Initiation of Statin Therapy for Primary Prevention of Cardiovascular Disease. *JAMA* 314, 142–150
- Papazian L, Forel J, Gacouin A, Penot-Ragon C, Perrin G, Loundou A, Jaber S, Arnal J, Perez D, Seghboyan J et al. (2010): Neuromuscular blockers in early acute respiratory distress syndrome. *N Engl J Med* 363, 1107–1116
- Parmar KM, Nambudiri V, Dai G, Larman HB, Gimbrone MA, JR, Garcia-Cardena G (2005): Statins exert endothelial atheroprotective effects via the KLF2 transcription factor. *J Biol Chem* 280, 26714–26719
- Perona R, Montaner S, Saniger L, Sanchez-Perez I, Bravo R, Lacal JC (1997): Activation of the nuclear factor-kappaB by Rho, CDC42, and Rac-1 proteins. *Genes Dev* 11, 463–475

- Phua J, Stewart TE, Ferguson ND (2008): Acute respiratory distress syndrome 40 years later: time to revisit its definition. *Crit Care Med* 36, 2912–2921
- Phua J, Badia JR, Adhikari NKJ, Friedrich JO, Fowler RA, Singh JM, Scales DC, Stather DR, Li A, Jones A et al. (2009): Has mortality from acute respiratory distress syndrome decreased over time?: A systematic review. *Am J Respir Crit Care Med* 179, 220–227
- Piantadosi CA, Schwartz DA (2004): The acute respiratory distress syndrome. *Ann Intern Med* 141, 460–470
- Pierrakos C, Karanikolas M, Scolletta S, Karamouzou V, Velissaris D (2012): Acute respiratory distress syndrome: pathophysiology and therapeutic options. *J Clin Med Res* 4, 7–16
- Plötz FB, Slutsky AS, van Vught AJ, Heijnen CJ (2004): Ventilator-induced lung injury and multiple system organ failure: a critical review of facts and hypotheses. *Intensive Care Med* 30, 1865–1872
- Raghavendran K, Napolitano LM (2011): ALI and ARDS: challenges and advances. *Crit Care Clin* 27, 13–14
- Ranieri VM, Rubenfeld GD, Thompson BT, Ferguson ND, Caldwell E, Fan E, Camporota L, Slutsky AS (2012): Acute respiratory distress syndrome: the Berlin Definition. *JAMA* 307, 2526–2533
- Ridker PM, Rifai N, Pfeffer MA, Sacks F, Braunwald E (1999): Long-term effects of pravastatin on plasma concentration of C-reactive protein. The Cholesterol and Recurrent Events (CARE) Investigators. *Circulation* 100, 230–235
- Rikitake Y, Liao JK (2005): Rho GTPases, statins, and nitric oxide. *Circ Res* 97, 1232–1235
- Rubenfeld GD, Caldwell E, Peabody E, Weaver J, Martin DP, Neff M, Stern EJ, Hudson LD (2005): Incidence and outcomes of acute lung injury. *N Engl J Med* 353, 1685–1693
- Santos RS, Silva PL, Pelosi P, Rocco PR (2015): Recruitment maneuvers in acute respiratory distress syndrome: The safe way is the best way. *World J Crit Care Med* 4, 278–286
- Seidenfeld JJ, Pohl DF, Bell RC, Harris GD, Johanson WG (1986): Incidence, site, and outcome of infections in patients with the adult respiratory distress syndrome. *Am Rev Respir Dis* 134, 12–16
- SenBanerjee S, Lin Z, Atkins GB, Greif DM, Rao RM, Kumar A, Feinberg MW, Chen Z, Simon DI, Luscinskas FW et al. (2004): KLF2 Is a novel transcriptional regulator of endothelial proinflammatory activation. *J Exp Med* 199, 1305–1315
- Shyamsundar M, McKeown STW, O’Kane CM, Craig TR, Brown V, Thickett DR, Matthay MA, Taggart CC, Backman JT, Elborn JS et al. (2009): Simvastatin decreases lipopolysaccharide-induced pulmonary inflammation in healthy volunteers. *Am J Respir Crit Care Med* 179, 1107–1114
- Sigurdsson MI, Sigvaldason K, Gunnarsson TS, Moller A, Sigurdsson GH (2013): Acute respiratory distress syndrome: nationwide changes in incidence, treatment and mortality over 23 years. *Acta Anaesthesiol Scand* 57, 37–45

- Silversides JA, Ferguson ND (2013): Clinical review: Acute respiratory distress syndrome - clinical ventilator management and adjunct therapy. *Crit Care* 17, 225
- Singer M, Deutschman CS, Seymour CW, Shankar-Hari M, Annane D, Bauer M, Bellomo R, Bernard GR, Chiche J, Coopersmith CM et al. (2016): The Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3). *JAMA* 315, 801–810
- Smedly LA, Tonnesen MG, Sandhaus RA, Haslett C, Guthrie LA, Johnston RB, Henson PM, Worthen GS (1986): Neutrophil-mediated injury to endothelial cells. Enhancement by endotoxin and essential role of neutrophil elastase. *J Clin Invest* 77, 1233–1243
- Thille AW, Esteban A, Fernández-Segoviano P, Rodríguez J, Aramburu J, Peñuelas O, Cortés-Puch I, Cardinal-Fernández P, Lorente JA, Frutos-Vivar F (2013): Comparison of the Berlin definition for acute respiratory distress syndrome with autopsy. *Am J Respir Crit Care Med* 187, 761–767
- Truitt JD, Bernard GR, Steingrub J, Matthay MA, Liu KD, Albertson TE, Brower RG, Shanholtz C, Rock P, Douglas IS et al. (2014): Rosuvastatin for sepsis-associated acute respiratory distress syndrome. *N Engl J Med* 370, 2191–2200
- van Aelst L, D'Souza-Schorey C (1997): Rho GTPases and signaling networks. *Genes Dev* 11, 2295–2322
- Villar J, Blanco J, Añón JM, Santos-Bouza A, Blanch L, Ambrós A, Gandía F, Carriedo D, Mosteiro F, Basaldúa S et al. (2011a): The ALIEN study: incidence and outcome of acute respiratory distress syndrome in the era of lung protective ventilation. *Intensive Care Med* 37, 1932–1941
- Villar J, Blanco J, Kacmarek RM (2011b): Acute respiratory distress syndrome definition: do we need a change? *Curr Opin Crit Care* 17, 13–17
- Villar J, Blanco J, Zhang H, Slutsky AS (2011c): Ventilator-induced lung injury and sepsis: two sides of the same coin? *Minerva Anestesiologica* 77, 647–653
- Villar J, Sulemanji D, Kacmarek RM (2014): The acute respiratory distress syndrome: incidence and mortality, has it changed? *Curr Opin Crit Care* 20, 3–9
- Vincent JL, Moreno R, Takala J, Willatts S, Mendonca A de, Bruining H, Reinhart CK, Suter PM, Thijs LG (1996): The SOFA (Sepsis-related Organ Failure Assessment) score to describe organ dysfunction/failure. On behalf of the Working Group on Sepsis-Related Problems of the European Society of Intensive Care Medicine. *Intensive Care Med* 22, 707–710
- Wang Q, Doerschuk CM (2002): The signaling pathways induced by neutrophil-endothelial cell adhesion. *Antioxid Redox Signal* 4, 39–47
- Ware LB, Matthay MA (2000): The acute respiratory distress syndrome. *N Engl J Med* 342, 1334–1349
- Weber C, Erl W, Weber KS, Weber PC (1997): HMG-CoA reductase inhibitors decrease CD11b expression and CD11b-dependent adhesion of monocytes to endothelium and reduce increased adhesiveness of monocytes isolated from patients with hypercholesterolemia. *J Am Coll Cardiol* 30, 1212–1217

- Weigelt JA, Norcross JF, Borman KR, Snyder WH (1985): Early steroid therapy for respiratory failure. *Arch Surg* 120, 536–540
- Wiener-Kronish JP, Gropper MA, Matthay MA (1990): The adult respiratory distress syndrome: definition and prognosis, pathogenesis and treatment. *Br J Anaesth* 65, 107–129
- Worthen GS, Schwab B, Elson EL, Downey GP (1989): Mechanics of stimulated neutrophils: cell stiffening induces retention in capillaries. *Science* 245, 183–186
- Yamakuchi M, Greer JJM, Cameron SJ, Matsushita K, Morrell CN, Talbot-Fox K, Baldwin WM, Lefer DJ, Lowenstein CJ (2005): HMG-CoA reductase inhibitors inhibit endothelial exocytosis and decrease myocardial infarct size. *Circ Res* 96, 1185–1192
- Zemans RL, Colgan SP, Downey GP (2009): Transepithelial migration of neutrophils: mechanisms and implications for acute lung injury. *Am J Respir Cell Mol Biol* 40, 519–535
- Zhai R, Sheu CC, Su L, Gong MN, Tejera P, Chen F, Wang Z, Convery MP, Thompson BT, Christiani DC (2009): Serum bilirubin levels on ICU admission are associated with ARDS development and mortality in sepsis. *Thorax* 64, 784–790
- Zhang Z, Chen L, Ni H (2015): The effectiveness of Corticosteroids on mortality in patients with acute respiratory distress syndrome or acute lung injury: a secondary analysis. *Sci Rep* 5, 17654

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1	<i>Acute Respiratory Distress Syndrome</i> , die Berliner Definition.....	3
Abbildung 2	Vorgänge in der Alveole während des ARDS.....	10
Abbildung 3	Empfehlungen zur Erreichung des Ziel-pH-Wertes bei der Beatmung.....	14
Abbildung 4	Empfehlung der Beatmungseinstellungen.....	15
Abbildung 5	Beispiel ARDS Eintrag in die Datenbank.....	24
Abbildung 6	Beispiel für den Eintrag allgemeiner Patientendaten in die Datenbank.....	25
Abbildung 7	Beispiel für den Eintrag von Vorerkrankungen bei Sepsis-Beginn in die Datenbank.....	26
Abbildung 8	Beispiel für den Eintrag von täglicher intensivmedizinischer Datenerhebung, Herz-Kreislauf-System, in die Datenbank.....	28
Abbildung 9	Beispiel für den Eintrag von Infektionsort und Keim in die Datenbank.....	29
Abbildung 10	Generierung des Patientenkollektivs.....	31
Abbildung 11	Gesamtüberleben je nach Schweregrad des ARDS.....	35
Abbildung 12	Gesamtüberleben je nach Schweregrad, mit Berücksichtigung einer Statin-Therapie.....	36

Abbildung 13	Vergleich des Überlebens bei schwerem ARDS und Statin-Therapie, nach <i>Propensity Score Matching</i>	38
Abbildung 14	Übersicht des Effekts von Statinen auf die GTP-bindenden Kinasen Rac und Rho.....	59

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1	Ausgangswerte zum Einschlusszeitpunkt aller Patienten mit ARDS....	33
Tabelle 2	Keimspektrum während des gesamten Studienzeitraums aller Schweregrade.....	34
Tabelle 3	Ausgangswerte zum Einschlusszeitpunkt bei schwerem ARDS.....	39
Tabelle 4	<i>Cox Regression</i> bei Patienten mit schwerem ARDS.....	41
Tabelle 5	Krankheitsschweregrad bei schwerem ARDS in Relation zur Statin-Therapie während des gesamten Beobachtungszeitraumes.....	43
Tabelle 6	Vitalparameter und weitere Laborparameter, bei Patienten mit schwerem ARDS	45
Tabelle 7	Art der Erreger während des gesamten Beobachtungszeitraumes bei schwerem ARDS.....	46
Tabelle 8	In der Mikrobiologie nachgewiesene Keime bei schwerem ARDS.....	47
Tabelle 9	Antiinfektive Therapie bei schwerem ARDS.....	50
Tabelle 10	Übersichtstabelle der antientzündlichen Wirkmechanismen einer Statin-Therapie.....	61

Danksagung

Den größten Dank möchte ich an Herrn Prof. Dr. med. José Hinz richten. Unter seiner ausgezeichneten Betreuung entstand diese Dissertationsschrift. Seine fachliche und wissenschaftliche Kompetenz und nicht zuletzt seine konstruktive Kritik gaben mir stets Anlass, die Arbeit zu überdenken und zu formulieren. Die persönlichen Gespräche waren durchweg fruchtbarer Natur und halfen ungemein, die aktuellen wissenschaftlichen Standards einzuhalten. Ohne die Unterstützung von Prof. Hinz wäre die Dissertation in dieser Form nicht verfasst worden. Dafür möchte ich mich sehr herzlich bedanken.

Weiterhin möchte ich Herrn PD Dr. med. Ashham Mansur danken. Dieser wusste als betreuender Studienarzt immer, aufgetretene Probleme zu lösen und war allzeit ansprechbar bei fachlichen und persönlichen Belangen. Durch seinen unermüdlichen Einsatz wurde die Publikation im Journal *BMC Medicine* erst möglich. Darüber hinaus möchte ich Herrn PD Dr. med. Mansur herzlich für das Korrekturlesen der Dissertation danken. Seine Anregungen und Verbesserungsvorschläge haben ebenfalls großen Anteil an der Entstehung dieser Arbeit.

Weiterer Dank gilt dem Team der Medizinischen Statistik, unter der Leitung von PD Dr. Klaus Jung. Alle Fragen statistischer Natur konnten ebenso beantwortet werden wie Fragen das Programm STATISTICA betreffend. Der erfolgreiche Umgang mit dem Programm ist eine der Grundvoraussetzungen zur Auswertung dieser Untersuchung.

Dank gebührt ebenfalls dem pflegerischen sowie ärztlichen Personal der Intensivstationen 0117, 0118 und 1014. Diese waren stets hilfsbereit in der Phase der Patientenaufnahme in die Studie. Gleiches gilt für die beiden *study nurses* Andrea Kernchen und Claudia Ottersbach. Bei der Beantwortung informationstechnologischer Fragen stand Herr Thomas Schulze allzeit mit Rat und Tat zur Seite.

Besonderer Dank gilt weiterhin allen weiteren Promovenden innerhalb der GenoSep-Studie. Dazu zählen Bronja Hillebrecht, Benjamin Liese, Luisa von Gruben, Simon Wilmers, Yvonne Klee, Chang-Ho Hong und Sebastian Gerber. Letzteren möchte ich hierbei hervorheben, da er einen großen Teil der Studienarbeit mit mir teilte, diese stets gewissenhaft erledigte und die

Tage kurzweiliger werden ließ. Alle genannten Promovenden hatten entscheidenden Anteil an der Aufnahme und weiteren Verfolgung der Patienten.

Weiterer Dank gebührt meinen Eltern, meinem Onkel Herr Prof Dr. med. Gerd Steinau, meiner Tante Susanne Bohnsack und meiner Freundin Anika Marten. Sie alle lasen Korrektur und hatten mit ihren Vorschlägen und Anregungen ebenfalls großen Anteil an der Entstehung dieser Dissertationsschrift. Ebenfalls vielen Dank an Maximilian Wenner für die Hilfe bei der Einhaltung der Formatvorgaben.