

Universitätsklinikum Ulm
Klinik für Kinder- und Jugendmedizin
Sektion Neonatologie und pädiatrische Intensivmedizin

Direktor: Prof. Dr. Klaus- Michael Debatin

**„Verlauf und Outcome der Anwendung von permissiver Hyperkapnie bei
immunsupprimierten Kindern mit Atemversagen“**

**Dissertation zur Erlangung des
Doktorgrades der Medizin an der
Medizinischen Fakultät der Universität Ulm**

vorgelegt von
Nicola Roßmann, geb. Fräßle
geboren in Taipeh, Taiwan
2016

Amtierender Dekan: Prof. Dr. Thomas Wirth

1. Berichterstatter: Prof. Dr. Helmut Hummler

2. Berichterstatter: Prof. Dr. Enrico Calzia

Tag der Promotion: 19.05.2017

Die Widmung wurde aus Gründen des Datenschutzes entfernt.

Inhaltsverzeichnis

Widmung

Inhaltsverzeichnis	I
Abkürzungsverzeichnis	III
1. Einleitung	2
1.1. ARDS im Kindesalter bei Immundefekt, onkologischer Grunderkrankung und nach Stammzelltransplantation	2
1.2. Lungenprotektive Beatmung mit permissiver Hyperkapnie: Evidenz aus experimentellen Studien	3
1.3. Lungenprotektive Beatmung mit permissiver Hyperkapnie: Evidenz aus klinischen Studien	5
1.4. Zielsetzung und Fragestellung	6
2. Patienten und Methoden	8
2.1. Studientyp	8
2.2. Kohorten	8
2.2.1. Einschlusskriterien für die Interventionskohorte	9
2.2.2. Einschlusskriterien für die historische Kontrollgruppe	9
2.2.3. Einschlusskriterien für die Subkohorte „Hyperkapnie“	9
2.2.4. Ausschlusskriterien für die Subkohorte „Hyperkapnie“	9
2.3. Datenerhebung	10
2.4. Definitionen	10
2.4.1. Blutgasanalysen	10
2.4.2. Beatmungsparameter	11
2.4.3. Status bei Intubation	11
2.4.4. Laborparameter	11
2.4.5. Röntgenthorax, pulmonale Komplikationen	12
2.4.6. Kardiale Funktion	12
2.4.7. Zerebrale Komplikationen	12
2.4.8. Morbidität der Überlebenden	12
	I

2.5. Mortalitätsscores	14
2.5.1. PELOD Score	14
2.5.2. PRSM III Score	16
2.6. Statistik	18
2.7. Ethikvotum	18
3. Ergebnisse	19
3.1. Patienten	19
3.2. Vergleich der Interventionskohorte und der historischen Kontrollgruppe	20
3.2.1. Überleben und Intensivaufenthaltsdauer der Interventionskohorte und historischen Kontrollgruppe	21
3.2.2. Vergleich der invasiv beatmeten Kinder der Interventionskohorte und der historischen Kontrollgruppe	23
3.2.3. Vergleich der ≥ 5 Tage invasiv beatmeten Kinder der Interventionskohorte und der historischen Kontrollgruppe	27
3.3. Analyse der Subkohorte „Hyperkapnie“	31
3.3.1. Patientenkollektiv der Subkohorte „Hyperkapnie“	31
3.3.2. Überlebensrate der Subkohorte „Hyperkapnie“	35
3.3.3. Organstatus vor der Beatmungsepisode	37
3.3.4. Verlauf der Beatmungsparameter und Blutgase	45
3.3.5. Komplikationen während der Beatmungszeit	54
3.3.6. Langzeit-Outcome der Überlebenden der Subkohorte „Hyperkapnie“	55
4. Diskussion	57
4.1. Vergleich der Interventionskohorte und der historischen Kontrollgruppe	57
4.2. Verlauf und Outcome Subkohorte „Hyperkapnie“	59
4.3. Methodenkritik und limitierende Faktoren der Arbeit	63
4.4. Ausblick	65
5. Zusammenfassung	67
6. Literaturverzeichnis	69
Danksagung	V
Lebenslauf	VI

Abkürzungsverzeichnis

Abb.	Abbildung
AECC	American- European Consensus Conference
(c-) ALL	(common) akute lymphatische Leukämie
AML	akute myeloische Leukämie
ARDS	acute respiratory distress syndrome
AST	Aspartat Amino- Transferase
BE	Base Excess
BUN	Blood Urea Nitrogen, ($\frac{\text{Harnstoff}}{2,14}$ in mmol/L)
bzw	beziehungsweise
chron.	chronisch
CPR	cardiopulmonale Reanimation
CT	Computertomografie
EBV	Epstein Barr Virus
ECMO	extrakorporaler Oxygenierung
EEG	Enzephaloelektrogramm
FiO ₂	inspiratorische Sauerstofffraktion
GCS	Glasgow Coma Scale
GI	Gastrointestinal
GvHD	Graft versus Host Disease
HAP	Hospital acquired Pneumonia, nosokomiale Pneumonie
hist.	historische
HUS	Hämolytisches urämisches Syndrom
HZV	Herpes Zoster Virus
ID	Immundefekt
IPEX- Syndrom	Immun-Dysregulation, Polyendokrinopathie, Enteropathie, X-assoziiertes Syndrom
kg	Kilogramm
KG	Körpergewicht
m	männlich
MAP	Mean Airway pressure

max.	maximal
min.	mindestens
mmHg	Milimeter Quecksilber
MOV	Multiorganversagen
MRT	Magnet- Resonanz- Tomografie
n.a.	not applicable, nicht zutreffend
n.d.	not documented, nicht dokumentiert
NNR	Nebennierenrinde
nosok.	nosokomial
pCO ₂	Kohlenstoffdioxidpartialdruck
PCP	Pneumocystis carinii Pneumonie
PEEP	positiver endexpiratorischer Druck
PEG	perkutane endoskopische Gastrostomie
PELOD Score	Pediatric Logistic Organ Dysfunction Score
PICU	Pediatric intensive care unit
PIP	Post inspirational Pressure
pO ₂	Sauerstoffpartialdruck
PRISM III Score	Pediatric Risk Mortality III Score
PT	Prothrombin Time oder Partial Thromboplastin
PTT	Partial Thromboplastin Time
SCID	Severe combined immune defect
s.	siehe
SpO ₂	pulsoxymetrisch gemessene Sauerstoffsättigung
SZT	Stammzelltransplantation
Te	Expirationsdauer
Ti	Inspirationsdauer
vgl.	vergleiche
vs.	versus
VOD	Venous occlusive disease
w	weiblich

1. Einleitung

1.1. ARDS im Kindesalter bei Immundefekt, onkologischer Grunderkrankung und nach Stammzelltransplantation

Das Auftreten eines akuten Lungenversagens (ARDS) kann invasive Beatmung notwendig machen. Die invasive Beatmung ist in diesem Zustand lebensrettend, begünstigt aber auch die Entstehung von Infektionen und kann zu Lungenschädigungen führen.

1994 versammelte sich ein Gremium von Spezialisten unter der American- European Consensus Conference (AECC) zu dem Thema ARDS[7]. Das Hauptziel der AECC 1994 war es, eine einheitliche Definition des komplexen Krankheitsbildes festzulegen, als Grundlage zum Vergleich von Studien, mit dem Ziel weiterer Therapieoptimierung [7]. 2011 entwickelte ein Expertenausschuss die AECC- Definition des ARDS zur Berliner Definition des ARDS weiter. Ihr Vorschlag beinhaltet die Aufteilung der Erkrankung in drei Stadien anhand des Hypoxämie- Grades: leicht ($PO_2/FIO_2 \leq 300$ mm Hg), moderat ($PO_2/FIO_2 \leq 200$ mm Hg) und schwer ($pO_2/FIO_2 \leq 100$ mm Hg)[83]. In einer multizentrischen Studie wurde die Definition auf Validität geprüft. Es zeigte sich, dass die Berliner ARDS Definition eine Verbesserung darstellt, die hinsichtlich klinischer Anwendbarkeit und zur Planung evidenzbasierter Studien akkurat ist[14].

Die Mortalität des ARDS in allen Patientengruppen liegt für Kinder bei 43%[99] und für Erwachsene bei bis zu 60% [84]. Betrachtet man die Mortalität auf den pädiatrischen Intensivstationen (PICU) für Kinder mit onkologischer Grunderkrankung, Immundefekt oder Zustand nach Stammzelltransplantation (SZT), so liegt diese bei 60%[101] bzw. 45-80%[8]. Kommt es nun bei dieser Patientengruppe zur invasiven Beatmung, steigt die Mortalität weiter auf bis 71%[101], in anderen Studien sogar bis auf 87%[87].

Aus diesem Grund ist neben Komplikationen wie der Graft versus Host Disease (GvHD) und Sepsis, das ARDS auch heute noch eine gefürchtete Komplikation bei Kindern mit onkologischer Grunderkrankung, Immundefekt oder Zustand nach SZT [46]. Diese Patienten-

gruppe wird als so genannte High Risk Gruppe [22] eingestuft aufgrund der Immunsuppression, die unter anderem durch die induzierte Depletion des Immunsystems vor SZT, die Immunschwäche durch Immundefekt oder onkologische Grunderkrankungen mit Immunsuppression infolge der Chemo- oder Strahlentherapie bedingt ist. Immunsuppression erhöht einerseits das Risiko für die Entstehung eines ARDS[46] und ist andererseits aufgrund des Risikos für Infektionen und Immundysfunktion mit schlechtem Outcome assoziiert[9].

Trotz der sich in den letzten Jahrzehnten deutlich verbesserten Therapieschemata in der Onkologie und Pädiatrie ist die maligne Neoplasie in den entwickelten Ländern weiterhin nach Unfällen die zweithäufigste Todesursache bei Kindern[22]. Bis zu 35% der Patienten nach SZT werden im Laufe der Behandlung auf die PICU aufgenommen, wovon 57% eine invasive Beatmung benötigten[16]. Von den 35%, die auf die PICU aufgenommen werden, verlassen nur 63% diese lebend[16]. Daher ist neben der Reduktion der Rate an Komplikationen im Rahmen der Grunderkrankung auch die Verbesserung der Therapie der Komplikation selbst notwendig, um die Mortalität in dieser Patientengruppe zu senken.

Es gibt heute multiple Ansätze das Outcome des ARDS zu verbessern. Hierzu zählen intermittierende Bauchlagerung[35, 37], extrakorporale Membranoxygenierung (ECMO)[4], Gabe von rekombinantem Surfactant[26, 80, 96] sowie reduzierte Beatmungsdrücke und niedrigere Tidalvolumina[10, 20]. Darüber hinaus werden Nierenersatzverfahren frühzeitig eingesetzt, in der Annahme, dass Überwässerung das ARDS begünstigt[24, 29, 69, 81].

Neuere Studien, die zum pädiatrischen ARDS durchgeführt wurden, zeigen eine Abnahme der Mortalität der ARDS Patienten von 60% in 1995[30] auf 31% in 2003[19] bzw. 29% in 2005[32]. Durch die Polyätiologie des Krankheitsbildes ARDS wird die Analyse und Metaanalyse verschiedener Studien oft zur Herausforderung[28]. Als häufigste Risikofaktoren für das Entstehen eines ARDS gelten Sepsis und Pneumonie[30]. Mortalitätsprädiktoren sind multiples Organversagen, das pO_2/FiO_2 -Verhältnis, pH-Werte sowie der PRISM Score[82]. Diese Aussagen beziehen sich auf alle Kinder mit ARDS. Ebenso wie bei Erwachsenen ist auch bei Kindern die Differenzierung in verschiedene Grunderkrankungen nötig.

Neben der Therapieoptimierung zur Senkung der Mortalität ist eine möglichst geringe Morbidität als Folge des ARDS ein wichtiges Ziel. Einige Studien zeigen für verschiedene Patientengruppen, dass bislang Patienten nach ARDS und invasiver Beatmung eine eingeschränkte Lungenfunktion sowie eine verminderte Lebensqualität haben[41, 43, 44]. Das Outcome bei Kindern ist positiver als bei vergleichbaren Erwachsenen[110]. Weitere Studien sind nötig, die eine Korrelation zwischen Beatmungsparametern und möglichen Komplikationen und Todesursachen untersuchen[3, 19, 32, 86, 108].

In dieser Arbeit wird der Einsatz einer lungenprotektiven Beatmungsstrategie mit Anwendung von permissiver Hyperkapnie bei Kindern mit onkologischer Grunderkrankung, Immundefekt oder Zustand nach SZT und respiratorischem Versagen untersucht. Hierzu werden die Mortalität und die Beatmungsdauer vor und nach Einführung der permissiven Hyperkapnie sowie die Verläufe hyperkapnisch beatmeter Kinder dieser Patientengruppe und darüber hinaus die Morbidität der überlebenden Patienten analysiert.

1.2.Lungenprotektive Beatmung mit permissiver Hyperkapnie: Evidenz aus experimentellen Studien

Experimentelle Studien zum Einsatz von hyperkapnischer Azidose als Folge permissiver Hyperkapnie (Hypoventilation) oder durch Einleiten von CO₂ brachten diverse, teils auch kontroverse Ergebnisse[49, 58, 60]. Zusammenfassend gilt permissive Hyperkapnie als lungenprotektive Form invasiver Beatmung[23, 33, 40, 53].

Lungenschädigung wird induziert durch Freisetzung von Chemo- und Zytokinen, Ausbildung alveolärer Ödeme und Granulozyteninfiltration des Lungengewebes, die durch hohe Tidalvolumina getriggert werden[33, 40, 107]. Tidalvolumina von 6ml/kg senken im Vergleich zu Tidalvolumina mit 12ml/kg die Mortalität[67]. Es konnte kein weiterer Benefit durch Verminderung der Tidalvolumina <6ml/kg gezeigt werden[33]. Der protektive Effekt niedriger Tidalvolumina besteht wahrscheinlich nur bei suffizientem PEEP, um Ateletotrauma (Lungenschaden durch Lungenkollaps) zu vermeiden[33, 55]. Hyperkapnische Azidose, die als Folge von Beatmung mit niedrigen Tidalvolumina entsteht, wirkt zusätzlich

lungenprotektiv. Extrakorporale CO₂- Elimination reduziert Lungenschäden nicht[23]. Hyperkapnische Azidose erhöht die Compliance der Lunge und mildert Endotoxin- induzierte Lungenschädigung[12, 53, 54, 90, 94]. Somit wird die hyperkapnische Azidose von der einst tolerierten unerwünschten Nebenwirkung zu einem nützlichen Zusatzeffekt[12].

Der Effekt von hyperkapnischer Azidose auf bakterielle Infektionen ist nur teilweise verstanden. Einigen Studien weisen jedoch auf eine erhöhte bakterielle Last durch inhibierte Phagozytose der neutrophilen Lymphozyten hin[49]. Im Gegensatz dazu zeigte sich weder bei An- noch bei Abwesenheit von Sepsis eine Verschlechterung der Lungenschädigung[18, 68]. Weitere Arbeiten legen darüber hinaus sogar einen protektiven Effekt der hyperkapnischen Azidose bei früher Sepsis dar[18]. So zeigten O`Croinin et al. 2005, dass in Ratten mit intratracheal applizierten E.coli Stämme kein Unterschied der Bakterienlast bei Normo- vs. Hyperkapnie auftrat[70]. 2008 untersuchten O`Croinin et al. in einer weiteren tierexperimentellen Studie die Auswirkung anhaltender hyperkapnischer Azidose und gelangten im Gegensatz dazu zu der Erkenntnis, dass anhaltende hyperkapnische Azidose zur Erhöhung der bakteriellen Last und der damit verbundenen Lungenschädigung führt, falls nicht Antibiotika verabreicht werden. [71]. Dieses Ergebnis impliziert eine immunosuppressive Wirkung der hyperkapnischen Azidose, die bei der Anwendung der permissiven Hyperkapnie beachtet werden muss[71].

Des Weiteren wurde gezeigt, dass bei einem paCO₂= 80mmHg die Mikrozirkulation im Vergleich zu einem paCO₂=20mmHg mit p<0,01 signifikant zunimmt und diese ab einem paCO₂>100mmHg wieder abnimmt [51]. Außerdem führt eine hyperkapnische Azidose zu einer zerebralen Hyperperfusion. Die Befürchtung neurologischer Komplikationen durch permissive Hyperkapnie konnte aber bisher in klinischen Studien nicht nachvollzogen werden. In experimentellen Studien konnte genauso wenig eine Zunahme des intrakraniellen Drucks festgestellt werden[33].

Einige Studien zeigten darüber hinaus ein Missverhältnis des Ventilations- Perfusions- Quotienten bei Verwendung von niedrigen Tidalvolumina, welchem jedoch der vasokonstriktische Effekt der hyperkapnischen Azidose entgegenwirken kann[50, 92, 105].

Weitere experimentelle Arbeiten legen eine beeinträchtigte Heilung von Lungenschädigungen bei Hyperkapnie nahe[25, 58, 72], während andere einen nützlichen Effekt zeigten[60].

Es sind weitere experimentelle Langzeitstudien notwendig um den Effekt von Hyperkapnie auf die Heilung von Lungenschädigungen besser zu charakterisieren.

1.3. Lungenprotektive Beatmung mit permissiver Hyperkapnie: Evidenz aus klinischen Studien

Neben experimentellen Studien gibt es wenige klinische Studien zur Erforschung der Beatmung unter Anwendung von permissiver Hyperkapnie in PICUs. Studien mit Beatmung unter Anwendung von permissiver Hyperkapnie, die an erwachsenen Patienten durchgeführt wurden, weisen eine etwas verbesserte Mortalität und eine Reduktion der Beatmungsdauer auf [1, 66]. Auch bei Frühgeborenen unterstützen einige Studien die Anwendung permissiver Hyperkapnie [2, 65, 85, 102].

Die Befürchtung neurologischer oder kardialer Komplikationen bei akuter Hyperkapnie scheint vor allem bei vorbestehender neurologischer oder kardialer Erkrankung gerechtfertigt zu sein [15, 38]. Nichtsdestotrotz zeigten Vieillard-Baron et al., dass durch lungenprotektive Beatmungsformen die Entstehung eines akuten Cor pulmonale gefördert wird [104]. Sie zeigten aber auch, dass dieses reversibel ist und die Mortalität nicht erhöht [104].

Ein Mechanismus der permissiven Hyperkapnie besteht in der Verbesserung des Ventilations-Perfusions-Quotienten, durch die relative Zunahme der Perfusion in belüfteten Lungenarealen [31]. Darüber hinaus spielt der Bohr-Effekt bei einem erhöhten $p\text{CO}_2$ eine Rolle [31]. Diese Effekte sind sowohl bei nicht-septischen als auch bei septischen Patienten zu beobachten [76]. Der Hauptmechanismus ist aber möglicherweise die Lungenschonung durch die sehr niedrigen Tidalvolumina. Einige Studien wenden deshalb extrakorporale Membranoxygenierung (ECMO) in Kombination mit extremer Hypoventilation ($V_T = 0-6 \text{ ml/kg}$) bei Erwachsenen an, um unter simultaner Drosselung der respiratorischer Azidose die Vorteile der hyperprotektiven Ventilation nutzen zu können [4, 66, 97, 111]. Der Benefit dieser kombinierten Behandlungsmethode konnte auch in einigen pädiatrischen Studien nachgewiesen werden [63, 75, 82, 97].

Studien, die sich mit permissiver Hyperkapnie bei Kindern mit onkologischer Grunderkrankung, Immundefekt oder bei Zustand nach SZT beschäftigen, zeigen in den letzten zwei

Jahrzehnten eine Verbesserung des Outcomes [16, 47, 62, 91]. Innerhalb dieser Patientengruppe weisen einige Publikationen darauf hin, dass Kinder nach SZT eine schlechtere Prognose haben als Kinder mit onkologischer Grunderkrankung, die keine SZT hatten[78, 95]. Die Mortalität für Kinder nach SZT liegt weiterhin bei 75%[82].

Neben der Mortalität als Maßstab des Outcomes ist die Morbidität der Überlebenden wichtig. Mikkelsen et al. sowie Herridge et al. kamen zu dem Ergebnis, dass Überlebende nach ARDS sowohl kognitive als auch physische Einschränkungen wie Muskeldystrophie und Schwäche haben[41, 64, 106]. Wenige groß angelegte Studien wie die der Münchener Arbeitsgruppe um Briegel et al. stellen die Beatmungsparameter in Korrelation mit der Langzeitmorbidität bei Erwachsenen in Beziehung[11]. Hier zeigte sich anhand Auswertungen der letzten 20 Jahre eine Verbesserung des kognitiven Gesundheitszustandes bei verbessertem pO_2/FiO_2 - Verhältnis unter lungenprotektiver Beatmungsstrategie[11].

Die Interpretation der Ergebnisse bleibt jedoch schwierig, da es sich ausschließlich um retrospektive monozentrische Studien handelt[6, 47, 77]. Durch die Schwere der Erkrankung, das geringe Patientenaufkommen, sowie die relativ seltene Erfordernis einer invasiven Beatmung ist die Durchführung einer multizentrischen, prospektiven Studie bislang ausgeblieben. Aus diesem Grund ist es nach wie vor von Bedeutung, die Ergebnisse der einzelnen Zentren zu erfassen und zu analysieren. Die Interpretation muss jedoch mit Vorsicht erfolgen.

1.4. Zielsetzung und Fragestellung

Seit 08.11.2003 wurden in der intensivmedizinischen Pädiatrie des Universitätsklinikums Ulm Kinder mit ARDS während Immunsuppression im Rahmen einer onkologischen oder hämatoonkologischen Erkrankung mit einer lungenprotektiven Strategie beatmet, die möglichst hohe Atemfrequenzen, möglichst niedrige Tidalvolumina und moderate bis extreme Hyperkapnie beinhaltete.

Zielsetzung dieser Arbeit ist es zu untersuchen, ob sich durch diese Beatmungsstrategie ein Benefit hinsichtlich der Mortalität und des klinischen Outcomes zeigt und mögliche Veränderung in der Aufenthalts- bzw. Beatmungsdauer darzustellen.

Hierzu wird oben genanntes Patientenkollektiv in dem Zeitraum von 08.11.2003-01.11.2010, folgend Interventionskohorte genannt, mit einer historischen Kontrollgruppe aus dem Zeitraum 01.11.1996-07.11.2003 hinsichtlich der Überlebensrate und der Beatmungsdauer verglichen. Um eine Bias aufgrund von verbesserter Therapien der Grunderkrankungen zu verhindern, werden auch Kinder, die die Einschlusskriterien erfüllen und nicht invasiv beatmet wurden, in das Kollektiv der Interventionskohorte und der historischen Kontrollgruppe aufgenommen.

Darüber hinaus erfolgt eine Deskription einer Subkohorte „Hyperkapnie“, die einen Auszug der Interventionskohorte darstellt. Ziel ist es den klinischen Verlauf sowie potentielle Komplikationen der Hyperkapnie als auch Outcome der Überlebenden zu erfassen. So soll der Einfluss der permissiven Hyperkapnie auf den klinischen Verlauf der invasiv beatmeten Subkohorte analysiert werden. Hierzu wird der Verlauf der Beatmungsparameter, der Blutgase sowie die Organfunktionen beschrieben, sowie die Dauer der invasiven Beatmung und der Grund, weshalb es initial zur Aufnahme auf die pädiatrische Intensivstation kam. Einen weiteren wichtigen Stellenwert hat das Erfassen des klinischen Verlaufs im Zusammenhang mit Komplikation aufgrund der Beatmung versus Komplikationen, die eher der Grunderkrankung zuzuschreiben sind. Die Deskription beinhaltet außerdem die Todesursache bei den verstorbenen Patienten der Subkohorte „Hyperkapnie“.

Aufgrund der erhobenen Daten sollen Hypothesen formuliert werden, ob die Behandlung der immunsupprimierten Kinder mit einer Beatmungsstrategie, die moderate bis extreme Hyperkapnie erlaubt, Vorteile in Bezug auf Morbidität und Überleben der Kinder haben könnte und ob eine langfristige Beatmung mit permissiver Hyperkapnie sinnvoll ist.

2. Patienten und Methoden

2.1. Studientyp

Es handelt sich bei dieser Arbeit um eine retrospektive Kohortenstudie von Kindern mit Immundefekt, onkologischer Grunderkrankung oder akuter Phase der Stammzelltransplantation, die mit Atemversagen auf die Intensivstation aufgenommen wurden. Eine Interventionskohorte nach Einführung des Beatmungskonzeptes der permissiven Hyperkapnie wurde im Hinblick auf Beatmungszeiten und Mortalität mit einer historischen Kontrollgruppe vor Einführung des Therapiekonzeptes verglichen. Außerdem beinhaltet diese Arbeit die detaillierte Deskription der Subkohorte „Hyperkapnie“.

2.2. Kohorten

Ab 08. November 2003 wurde die hyperkapnische Beatmungsform in der pädiatrischen Intensivmedizin am Universitätsklinikum Ulm eingeführt. Zuvor wurden die Kinder weitgehend normokapnisch, mit einem maximalen $p\text{CO}_2$ -Zielwert von 60 mmHg beatmet.

In dieser Dissertation werden eine Interventionskohorte (nach Einführen des Therapieprinzips permissive Hyperkapnie) und die historische Kontrollgruppe (vor Einführen des Therapieprinzips permissive Hyperkapnie) verglichen.

Da es sich um zwei Kohorten aus verschiedenen Zeiträumen handelt, müssen mögliche Störfaktoren bei der Auswahl und Therapie der Patienten berücksichtigt werden: Hierzu zählen nicht-invasive Beatmung, mögliche Veränderungen in den Kriterien für Intubation und invasiven Beatmung.

Es werden deswegen im ersten Schritt alle Kinder, die auf die Intensivstation aufgenommen wurden in beiden Kohorten erfasst. D.h. auch alle nicht beatmeten bzw. alle nicht-invasiv beatmeten Kinder, die den Einschlusskriterien entsprechen, um hier Veränderungen über die Zeiträume zu beobachten.

Folgend wurden aus der Interventionskohorte und der historischen Kohorte die $>24\text{h}$ invasiv beatmeten Kinder, sowie die $\geq 5\text{d}$ invasiv beatmeten Kinder analysiert.

Als detaillierte Subgruppe wurde die Subkohorte „Hyperkapnie“ untersucht, d.h. die Patienten, die tatsächlich hyperkapnisch beatmet wurden. Im Einzelnen wurden neben den Parametern der invasiven Beatmung ($p\text{CO}_2$, $p\text{O}_2$, PEEP, PIP, Atemfrequenz) auch physiologische Parameter sowie pH, BE, niedrigster systolischer Blutdruck und andere Parameter wie die Gabe von Katecholaminen, Alter, Geschlecht, Art der Therapie der Grunderkrankung, Zustand vor der Beatmung bzw. Vorerkrankungen der Lunge sowie die Dauer der invasiven Beatmung und des Aufenthalts auf der pädiatrischen Intensivstation als auch Zustand bei letztem Patientenkontakt ausgewertet.

2.2.1. Einschlusskriterien für die Interventionskohorte

- Immundefekt, onkologische Grunderkrankung oder Zustand nach Stammzelltransplantation
- Aufnahmezeitraum zwischen 08.November 2003- 01.November 2010.

2.2.2. Einschlusskriterien für die historische Kontrollgruppe

- Immundefekt, onkologische Grunderkrankung oder Zustand nach Stammzelltransplantation
- Aufnahmezeitraum zwischen 01.November 1996- 07.November 2003.

2.2.3. Einschlusskriterien für die Subkohorte „Hyperkapnie“

- Patient der Interventionskohorte

zusätzlich:

- Invasive Beatmung auf der Intensivstation der Klinik für Kinder und Jugendmedizin, Universitätsklinikum Ulm.
- Ziel $p\text{CO}_2 > 60\text{mmHg}$ während invasiver Beatmung (permissive Hyperkapnie).

2.2.4. Ausschlusskriterien für die Subkohorte „Hyperkapnie“

- Nachbeatmung $< 24\text{h}$ nach chirurgischen Eingriffen.
- Normokapnie mit maximalem $p\text{CO}_2 < 60\text{ mm Hg}$.

2.3. Datenerhebung

Es wurden die Daten von n=202 Patienten analysiert. Insgesamt sind 205 Patienten in das Studienkollektiv gefallen, jedoch sind drei Akten unauffindbar. Ein Patient wäre der historischen Kontrollgruppe zugehörig, die beiden anderen der Interventionskohorte, von welchen einer der Subkohorte „Hyperkapnie“ zugehörig wäre.

Die Identifizierung der Patienten erfolgt durch die Recherche in den Aufnahmebüchern der pädiatrischen Intensivstation des Universitätsklinikums Ulm. Es wurden alle Patienten von 01. November 1996 bis 01. November 2010 erfasst, die den Einschlusskriterien entsprechen. Es wurde ein Beobachtungszeitraum von jeweils 7 Jahren, insgesamt 14 Jahren, gewählt.

Nachdem die Patienten anhand ihrer Grunderkrankungen aus den Aufnahmebüchern der Intensivstation identifiziert worden sind, erfolgte die Erhebung der detaillierten Patientendaten anhand der im SAP hinterlegten Dokumente, der klinikinternen Arztbriefe und der Intensivkurven.

Die hier erhobenen Daten sind unter anderem: Alter bei Aufnahme, aktuelle Indikation zur Aufnahme (postoperativ vs. andere), Aufenthaltsdauer, vollzogene KMT, Art der KMT (haploidentisch vs. HLA-identisch, Fremdspender vs. Familienspender), invasive Beatmung, hyperkapnische Beatmung, lebende Entlassung von der Intensivstation, Beeinträchtigungsgrad der von Intensivstation lebend entlassenen Patienten.

In den Tageskliniken des Universitätsklinikums Ulm sind die Akten der Kinder hinterlegt, die noch regelmäßig zur ambulanten Nachsorge kommen. Die Akten der überlebenden Patienten wurden auf Langzeit-Morbidität ausgewertet.

2.4. Definitionen

2.4.1. Blutgasanalysen

Partialdrücke von Blutgasanalysen wurden in mmHg dokumentiert. Die Werte wurden vor Intubation, sowie während der gesamten Dauer des Aufenthalts in einem Intervall von vier Stunden aufgezeichnet. Die Messungen erfolgten arteriell, venös oder kapillär und beinhalteten pO₂, pCO₂, pH und BE. In die Auswertung des pO₂ gingen nur arterielle oder kapilläre

pO₂ Werte ein. Ein durchschnittlicher pO₂ pro Beatmungstag wurde aus allen an einem Tag gemessenen pO₂ Werten gemittelt.

2.4.2. Beatmungsparameter

Als Beatmungsgeräte wurden der Servo I (Maquet) oder der Servo 9000c (Siemens) verwendet. Spitzendruck(PIP) sowie Beatmungsfrequenz wurden in der Gruppe der hyperkapnisch beatmeten Patienten alle 4 Stunden erfasst. Weiterhin wurde der Sauerstoffbedarf (FiO₂) im Intervall von 4 Stunden untersucht.

2.4.3. Status bei Intubation

Folgende Parameter wurden bei Intubation (+/-12 Stunden bzw. wie angegeben) erhoben:

- Fieber: Definiert als Körpertemperatur >38,5°C
- Infektionen: Differenziert in bakterielle, virale oder mykogene Infektion mit Dokumentation des Ortes des Infektionsnachweises (Blut, Haut/Wunde, Stuhl, Trachealsekret oder Urin). Es wurden alle Infektionen +/-7 Tage um die Intubation erhoben.
- Graft versus Host Disease (GvHD): Der Grad der GvHD (I°-IV° nach Gluksberg [13] wurde erhoben. Weiterhin wurden die betroffene Organsysteme (Darm, Haut, Leber oder Lunge) differenziert.
- Venocclusive Disease (VOD): die VOD wird definiert durch Hyperbilirubinämie, Gewichtszunahme (>10%), Hepatomegalie und Aszites[89]. Die Diagnose wurde für diese Arbeit den Akten entnommen und entspricht der klinischen Einschätzung der Behandler.
- Mukositis: Das Vorliegen einer Mukositis bei Intubation wurde erhoben. [103].
- Gewichtszunahme >10% des Körpergewichts: Eine Gewichtszunahme von mehr als 10% in der Woche vor der Intubation wurde als Zeichen für Flüssigkeitsüberladung erfasst.
- Operationen: Es wurde erhoben, ob die Indikation zur intensivmedizinischen Betreuung nach einer Operation gestellt wurde.

2.4.4. Laborparameter

Zum Zeitpunkt der Intubation (+/-12 Stunden) wurden folgende Laborwerte analysiert: Leukozyten, Thrombozyten, CRP, AST, gesamtes Bilirubin, Quick und Kreatinin.

2.4.5. Röntgenthorax, pulmonale Komplikationen

Röntgenthoraces zum Zeitpunkt der Intubation wurden auf Infiltrationen analysiert. Die Befunde wurden aus den radiologischen Berichten übernommen. Pulmonale Komplikationen wie Pneumothorax, Mediastinalemphysem oder Atelektasen, die im Verlauf der Beatmung auftraten, wurden analysiert.

2.4.6. Kardiale Funktion

Alle echokardiographischen Untersuchungen der Patienten vor und während der Beatmung wurden analysiert. Es wurde eine Einteilung in keine, leicht-, mittel- bis schwergradige Einschränkung der Herzfunktion getroffen. Die Angaben über den Schweregrad wurden den Befunden der Echokardiographie entnommen und mit Datum der Untersuchung festgehalten.

2.4.7. Zerebrale Komplikationen

Zerebrale Ereignis während des Intensiv Aufenthaltes wurden erhoben. Als zerebrale Ereignisse galten z.B. die zerebrale Atrophie, Ischämie, Blutung, Raumforderungen oder sonstige Läsionen. Weiterhin auch epileptische oder krampfartige Anfälle sowie pathologische Veränderungen im EEG. Diese Komplikationen wurden aus den radiologischen Berichten, kinderneurologischen Befunden und den Verlaufsprotokollen der Intensivstation entnommen und mit Datum festgehalten.

2.4.8. Morbidität der Überlebenden

In dieser Arbeit wurde auch die poststationäre Morbidität der Überlebenden analysiert, um mögliche negative Langzeitwirkungen von permissiver Hyperkapnie zu erkennen. Da die individuellen komplexen Beeinträchtigungen schwer vergleichbar sind, wurde ein Score entwickelt, der diese in Beeinträchtigungsgrade einteilt (s. Tabelle 1). Hat ein Kind mehr als eine Beeinträchtigung, so wurde es stets in die Stufe der Beeinträchtigung eingestuft, die den höchsten Grad hat. Der Score wurde anhand der Aufzeichnungen bei Nachsorgeterminen vergeben.

Tabelle 1 , Einteilung der Beeinträchtigung

Einteilung der Morbidität in vier Schweregrade. Angabe der Kriterien für die jeweiligen Schweregrade. Bei Auftreten mehrere Kriterien gleichzeitig wird der Patient stets in den höchsten Schweregrad eingestuft. GI= Gastrointestinal, GvHD= Graft versus Host Disease, HUS= hämolytisches urämisches Syndrom, NNR= Nebennierenrinde, PEG= perkutane endoskopische Gastrostomie.

0°= Keine Beeinträchtigung	Besuch der Schule, Teilnahme am Sportunterricht
I°= Leichte Beeinträchtigung	Affektkrämpfe, arterielle Hypertonie, Autoimmunthyreoditis, erhöhter intrakranieller Druck, GI- Ulzera, Hypothyreose, Innenohrschwerhörigkeit, leichte Wachstumsstörung, neurologische Ausfälle (Doppelbilder, Fazialisausfall), NNR- Insuffizienz, Panzytopenie, Sehschwäche, Septumhypokinesie, Spannungskopfschmerzen/ Migräne, Tachypnoe, Belastungsdyspnoe, Vitiligo
II°=Mittelschwere Beeinträchtigung	Amaurosis, Asplenie, chronische Enteropathie, intrazerebrale Raumforderungen, keine B-Zellfunktion, beginnende Niereninsuffizienz, mäßiggradige Ventilationsstörung mit nächtlicher Maskenbeatmung, mittelgradige GvHD, onkogene Rezidive, Pankreasinsuffizienz, psychomotorische Wachstumsretardierung, rezidivierende pulmonale Infekte
III°=Schwere Beeinträchtigung	24-h- Sauerstoffbedarf, Ernährung über PEG/ parenterale Ernährung, Hämolyse, hämorrhagisches, Lungenödem, Hemiparese, Hirnatrophie, HUS, Krampfanfälle unklarer Ursache, Mikrocephalie, Palliative Situation, pulmonale Hypertension, Purulente Meningitis, schwere psychomotorische Retardierung, schwere GvHD, starker Minderwuchs durch Ernährungsmangel, Tracheostoma, schwere Niereninsuffizienz
IV°=Tod	Exitus letalis in der Klinik oder nach Entlassung

2.5. Mortalitätsscores

Zur Objektivierung des Schweregrades der Erkrankung zum Zeitpunkt der Intubation wurde der PRISM III-24h Score bei allen Kohorten bestimmt. Des Weiteren wurde bei der Subkohorte „Hyperkapnie“ der PELOD Score als Maß für die Organdysfunktion im Verlauf bestimmt.

2.5.1. PELOD Score

Der Pediatric Logistic Organ Dysfunction Score (PELOD) wurde von Pädiatern als Hilfsmittel zur Durchführung von klinischen Studien entwickelt. Er setzt als das Outcome die multiple Organdysfunktion ein. Besonders bis 2009 wurde die fehlende Kalibrierung des Scores bemängelt[98]. Nach mehrfacher Validierung durch multizentrische Studien weltweit findet der PELOD Score jetzt häufig Verwendung in klinischen Studien. Wird der Score korrekt angewandt und interpretiert, so ist seine Diskrimination und Reproduzierbarkeit exzellent und er korreliert mit der Mortalität[34].

Der PELOD Score misst Parameter von 6 verschiedenen Organsystemen: Hämatologie, Hepatologie, kardiovaskuläre Faktoren, Nephrologie, Neurologie und respiratorisches System (siehe Tabelle 2). Es wird der schlechteste Parameter des jeweiligen Organsystems während des gesamten Aufenthaltes gewertet. Es ist eine maximale Punktzahl von 71 Punkten möglich[57].

Tabelle 2: Einteilung des PELOD- Score[56]

Darstellung der Punkteverteilung des PELOD Scores. Es wird jeweils der Wert während des gesamten Aufenthalts gewertet, der die höchste Punktzahl ergibt. n.a. =nicht anwendbar

Parameter/Punkte	0	1	10	20
Hämatologie				
Leukozyten (10 ⁹ /L)	>4,5	1,5- 4,4	<1,5	n.a.
Thrombozyten (10 ⁹ /L)	>35	<35	n.a.	n.a.
Hepatologie				
GOT (U/L)	<950	>950	n.a.	n.a.
Quick (%)	>60	<60	n.a.	n.a.
Kardiovaskuläre Faktoren				
Systolischer Blutdruck (mmHg)				
<1 Monat	>65	n.a.	35-65	<35
1- 12 Monate	>75	n.a.	35-75	<35
1-12 Jahre	>85	n.a.	45-85	<45
>12 Jahre	>95	n.a.	55-95	<55
Puls (Schläge/min)				
<1 Monat	<195	n.a.	>195	n.a.
1- 12 Monate	<195	n.a.	>195	n.a.
1-12 Jahre	<195	n.a.	>195	n.a.
>12 Jahre	<150	n.a.	>150	n.a.
Neurologie				
Pupillenreaktion	Reaktiv	n.a.	Fixiert	n.a.
Glasgow Coma Scale	12-15	7-11	4-6	3
Nephrologie				
Kreatinin (µmol/L)				
<1 Monat	<140	n.a.	>140	n.a.
1- 12 Monate	<55	n.a.	>55	n.a.
1-12 Jahre	<100	n.a.	>100	n.a.
>12 Jahre	<140	n.a.	>140	n.a.
Respiratorisches System				
pO ₂ /FiO ₂ (mmHg)	>70	n.a.	<70	n.a.
pCO ₂ (mmHg)	<90	n.a.	>90	n.a.
mechanische Ventilation	Nein	Ja	n.a.	n.a.

2.5.2. PRSM III Score

Der Pediatric Risk of Mortality III Score ist die dritte Generation eines Algorithmus, der verschiedene physiologische Parameter zum Zeitpunkt der Aufnahme auf die Intensivstation in Abhängigkeit zum Mortalitätsrisiko darstellt. Der Score wird für den besten prädikativen Marker für klinische Studien gehalten und ist als Maßstab für die Ausgeglichenheit randomisierter Kohorten (between group balance) gut geeignet[57].

Der PRISM III Score kann aus einem 12 Stunden- oder einem 24 Stunden-Intervall generiert werden. Für diese Arbeit wurde der PRISM III-24h gewählt, da er die bessere Validität (z-Wert von 0.958 ± 0.006) hat[79]. Dies bedeutet, es gingen die höchsten bzw. niedrigsten Werte für die jeweiligen Parameter aus den ersten 24 Stunden des Aufenthalts ein.

Die Parameter lassen sich in 5 Gruppen einteilen: Klinische Chemie, Hämatologie, kardi-ovaskuläre Faktoren, Säure- Base- Haushalt und andere Faktoren (s. Tabelle 3). Altersspezifische Werte gelten für Neugeborene (0-1 Monate), Kleinkinder (1-12 Monate), Kinder (12-144 Monate) und Jugendliche (>144 Monate). Die Parameter mit der größten Gewichtung sind niedriger systolischer Blutdruck, veränderter mentaler Status und abnorme Pupillenreaktion[79].

Tabelle 3: Einteilung des PRISM III Score[79]

Darstellung der Punkteverteilung des PRISM III Scores. Die Altersgruppen in den Kategorien Kreatinin, BUN, systolischer Blutdruck und Puls sind folgendermaßen definiert: Neugeborenes (0-1Monat), Kleinkind (1-12Monate), Kind (12-144 Monate) und Jugendlicher (>144 Monate). n.a.= nicht anwendbar BUN= Blood Urea Nitrogen, GCS= Glasgow Coma Scale, CPR= kardiopulmonale Reanimation

Parameter/Punkte	1	2	3	4	5	6	7	11
Klinische Chemie								
Glucose (mg/dL)	>200	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.
Kalium (mmol/L)	>6,9	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.
Kreatinin (µmol/L)	n.a.		n.a.	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.
Neugeborenes		>75						
Kleinkind		>80						
Kind		>80						
Jugendlicher		>115						
BUN (mmol/L)	n.a.	n.a.		n.a.	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.
Neugeborenes			>4,3					
Kleinkind			>5,4					
Kind			>5,4					
Jugendlicher			>5,4					
Hämatologie								
Leukozyten (10 ³ /µL)	n.a.	n.a.	n.a.	<3,0	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.
PT oder PTT	n.a.	n.a.		n.a.	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.
Neugeborenes			>22 PT/ >85PTT					
Alle Anderen			>22 PT/ >57 PTT					
Thrombozyten(10 ³ /µL)	n.a.	100,0- 200,0	n.a.	50,0- 99,9	<50,0	n.a.	n.a.	n.a.
Kardiovaskuläre Fakto- ren								
Systolischer Blut- druck (mmHg)	n.a.	n.a.		n.a.	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.
Neugeborenes			40-55				<40	
Kleinkind			45-65				<45	
Kind			55-75				<55	
Jugendlicher			65-85				<65	
Puls (Schläge/min)	n.a.	n.a.			n.a.	n.a.	n.a.	n.a.
Neugeborenes			215-225	>225				
Kleinkind			215-225	>225				
Kind			185-205	>205				
Jugendlicher			145-155	>155				
Temperatur (°C)	n.a.	n.a.	<33 oder >40	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.
Pupillenreaktion	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.	Eine fixiert	Beide fixiert
Mentaler Status (GCS)	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.	<8	n.a.	n.a.	n.a.
Säure-Base- Haushalt								
Azidose (pH)	n.a.	7,0-7,28	n.a.	n.a.	n.a.	<7,0	n.a.	n.a.
pH (Alkalose)	n.a.	7,48-7,55	>7,55	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.
pO ₂ (mmHg)	n.a.	n.a.	42,0-49,9	n.a.	n.a.	<42,0	n.a.	n.a.
pCO ₂ (mmHg)	50- 75	n.a.	>75	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.
Totales CO ₂ (mmol/L)	n.a.	n.a.	n.a.	>34,0	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.
Weitere Risikofaktoren: Akute diabetische Entgleisung, Aufnahme von stationäre Patienten, Chromosomenanomalie, CPR vor Aufnahme auf die Intensivstation, Karzinom, nichtoperative kardiovaskuläre Erkrankung, Postoperative Aufnahme, Vorheriger Aufenthalt auf Intensivstation								

2.6. Statistik

Die Statistik wurde mit den Programmen Microsoft Excel, Microsoft Word (Microsoft, Redmond WA) ermittelt sowie mit STAT32 (Systat Software Inc., San Jose, California), Sigmaplot 11 (Systat Software Inc., San Jose, California) und SPSS (IBM SPSS Statistics) analysiert. Unterschiede bei qualitativen Zielgrößen wurden anhand des Chi-Quadrat-Test, bei quantitativen Zielgrößen anhand des t-Tests für normalverteilte, Mann-Whitney-Rangsummentest für nicht normalverteilte Zielgrößen, mittels LogRank-Test bei Kaplan-Meier-Überlebenskurven und mittels mixed Models (repeated measures) für Verlaufswerte ermittelt. Ein p-Wert von $<0,05$ wird als signifikant gewertet.

2.7. Ethikvotum

Ein Ethikantrag für diese Arbeit wurde an die Ethikkommission der Universität Ulm gestellt und erhielt am 18.08.2011 ein positives Votum (Bearbeitungsnummer 230/11).

3. Ergebnisse

3.1. Patienten

Folgende Patientenkohorten wurden untersucht:

- Interventionskohorte (Zeitraum: 08.November 2003- 01.November 2010)
- historische Kontrollgruppe (Zeitraum: 01.November 1996- 07.November 2003)
- Subkohorte „Hyperkapnie“ (Patienten der Interventionskohorte, die hyperkapnisch beatmet wurden)

Die Interventionskohorte beinhaltet 101 Patienten (Median Alter 4,1 Jahre), die insgesamt zu 150 Aufnahmen führten. 57 von diesen wurden invasiv und 42 ≥ 5 d invasiv beatmet.

Die historische Kontrollgruppe besteht aus 101 Patienten. Es handelt sich hierbei um 121 Aufnahmen. 47 von diesen wurden invasiv beatmet und 25 länger als 5 Tage.

Die Subkohorte „Hyperkapnie“ ist ein Ausschnitt der Interventionskohorte und beinhaltet nur die Patienten der Interventionskohorte, die permissiv hyperkapnisch beatmet wurden. Es handelt sich hierbei um 38 Patienten (Median Alter 4,3 Jahre).

3.2. Vergleich der Interventionskohorte und der historischen Kontrollgruppe

Die Interventionskohorte und die historische Kontrollgruppe wurden in Bezug auf Alter bei Aufnahme, Grunderkrankung, Zustand nach SZT, Dauer des Aufenthalts, Dauer der invasiven Beatmung und die Letalität untersucht (Tabelle 4).

Tabelle 4: Kohortenvergleich

Interventionskohorte: Kinder mit Immundefekt, onkologischer Grunderkrankung oder akute Phase der Stammzelltransplantation der PICU der Universitätsklinik Ulm von 2003-2010. Historische Kontrollgruppe: Kinder mit Immundefekt, onkologischer Grunderkrankung oder akute Phase der Stammzelltransplantation der PICU der Universitätsklinik Ulm von 1996-2003. Darstellung des Patientenguts der Interventionskohorte und der historischen Kontrollgruppe sowie deren Vergleich untereinander. p-Werte mittels *Chi- Quadrat- Test, ** Mann- Whitney- Rangsummentest. Aufgeführt wird jeweils der Median, die 1. und 3. Quartile. hist.= historische, ID= Immundefekt, Onko= Onkologische Grunderkrankung, PICU= Pediatric intensive care unit, m= männlich, w= weiblich.

	Interventionskohorte (n=101)	Historische Kontrollgruppe (n=101)	Vergleich Interventionskohorte & hist. Kontrollgruppe (p-Werte)
Geschlecht (m/w)	63m 38w	65m 37w	0,957*
Alter bei Aufnahme (in Jahren)	4,1 (1,1; 10,6)	3,1 (0,7; 11,8)	0,662**
Grunderkrankung (ID, Onko, Andere)	A/I/O 10/47/44	A/I/O 11/45/45	0,891*
Invasive Beatmung (ja/gesamt)	57/101 2 unbekannt	47/101 1 unbekannt	0,182*
Dauer des Aufenthalts (in Nächten)	5,0 (1,0; 18,0)	5,0 (1,0; 12,0)	0,765**
Von PICU lebend entlassen	65/101	55/101	0,224**
Gesamte Überlebensrate	56/101	48/101	0,331**

3.2.1. Überleben und Intensivaufenthaltsdauer der Interventionskohorte und historischen Kontrollgruppe

Die Mortalität auf Intensivstation der Interventionskohorte lag bei 35,6% (36/101), die der historischen Kontrollgruppe bei 45,5% (46/101). Sie ist nicht signifikant verschieden ($p=0,224$; Mann-Whitney-Rangsummentest). In Abbildung 1 ist das Überleben der gesamten Interventionskohorte und historischen Kontrollgruppe über die Dauer des stationären Aufenthalts auf der PICU dargestellt.

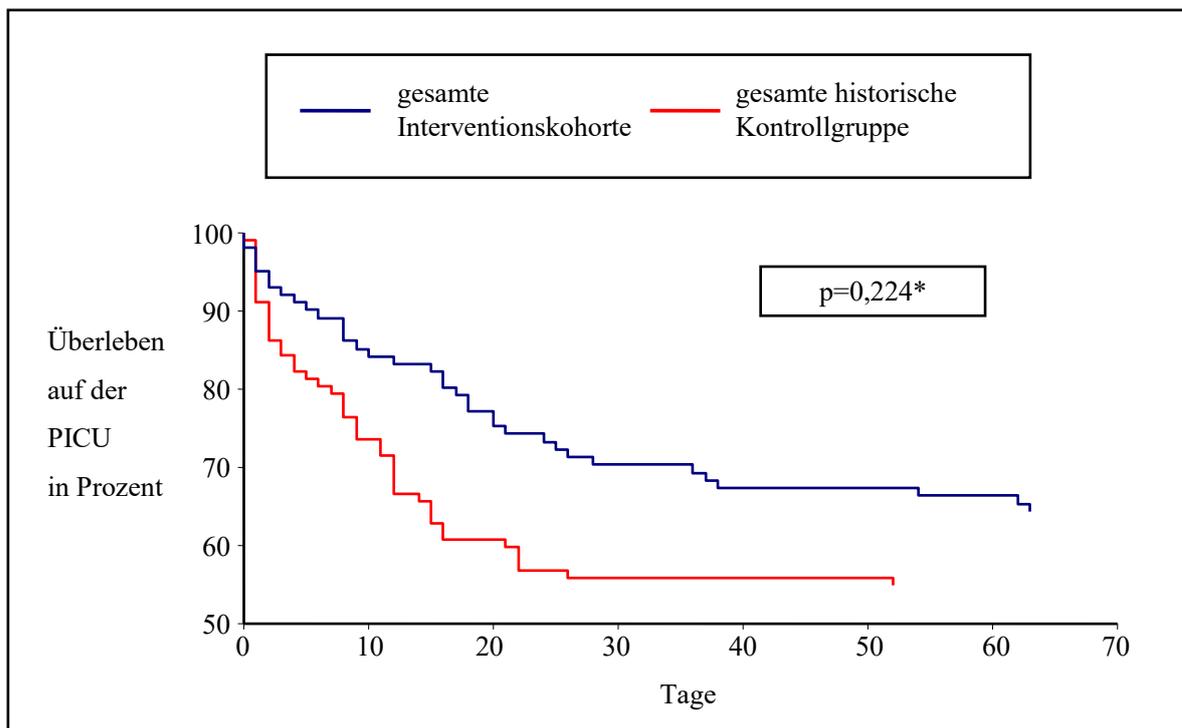


Abbildung 1, Kaplan-Meier-Kurve für die Interventionskohorte(n=101) und historische Kontrollgruppe(n=101). Interventionskohorte (n=101): Kinder mit Immundefekt, onkologischer Grunderkrankung oder akute Phase der Stammzelltransplantation der PICU der Universitätsklinik Ulm von 08.11.2003-01.11.2010. Historische Kontrollgruppe (n=101): Kinder mit Immundefekt, onkologischer Grunderkrankung oder akute Phase der Stammzelltransplantation der PICU der Universitätsklinik Ulm von 01.11.1996-07.11.2003. Angabe des Überlebens in Prozent in Abhängigkeit zu der Dauer des Aufenthalts auf der PICU. Interventionskohorte in blau dargestellt; historische Kontrollgruppe in rot. * Mann-Whitney-Rangsummentest. PICU= Pediatric intensive care unit.

Die Aufenthaltsdauer der beiden Kohorten betrug im Median 5 Tage ($p=0,765$ mit Mann-Whitney- Rangsummentest, Abbildung 2). Jedoch ist die Spannweite in der Interventionskohorte mit einem Minimum von 0 Tagen und einem Maximum von 98 Tagen größer, als die der historischen Kontrollgruppe mit einem Minimum von 0 Tagen und Maximum von 52 Tagen.

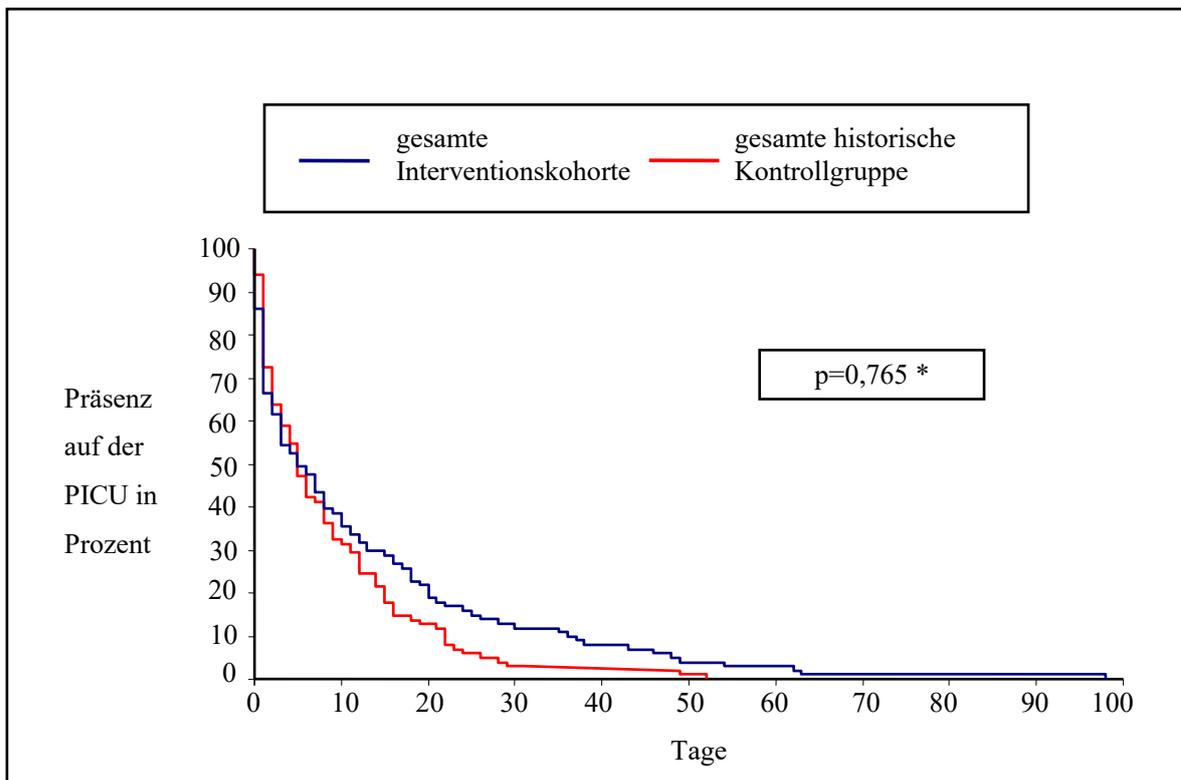


Abbildung 2, Kaplan-Meier-Kurve der Aufenthaltsdauer für die gesamte Interventionskohorte(n=101) und historische Kontrollgruppe(n=101). Interventionskohorte: Kinder mit Immundefekt, onkologischer Grunderkrankung oder akute Phase der Stammzelltransplantation der PICU der Universitätsklinik Ulm von 08.11.2003-01.11.2010. Historische Kontrollgruppe: Kinder mit Immundefekt, onkologischer Grunderkrankung oder akute Phase der Stammzelltransplantation der PICU der Universitätsklinik Ulm von 01.11.1996-07.11.2003. Darstellung der Aufenthaltsdauer der jeweiligen gesamten Kohorte. Interventionskohorte in blau dargestellt; historische Kontrollgruppe in rot. * Mann-Whitney- Rangsummentest. PICU= pediatric intensive care unit.

3.2.2. Vergleich der invasiv beatmeten Kinder der Interventionskohorte und der historischen Kontrollgruppe

Die invasiv beatmeten Patienten der Interventions- und Kontrollkohorte wurden verglichen in Bezug auf pH, pO_2 , pCO_2 , BE, PIP, PEEP, Frequenz, FiO_2 , pO_2/FiO_2 und PRISM III-24h Score zum Zeitpunkt der Intubation (Tabelle 5). Die Interventionskohorte hatte eine schwerere Gasaustauschstörung: PEEP ($p=0,023$) und FiO_2 ($p=0,007$) waren höher und pO_2/fiO_2 ($p=0,085$) im Trend niedriger.

Tabelle 5: Vergleich der initialen Beatmungsparameter der Beatmeten der Interventionskohorte und der historischen Kontrollgruppe

Interventionskohorte: Kinder mit Immundefekt, onkologischer Grunderkrankung oder akute Phase der Stammzelltransplantation der PICU der Universitätsklinik Ulm von 08.11.2003-01.11.2010. Historische Kontrollgruppe: Kinder mit Immundefekt, onkologischer Grunderkrankung oder akute Phase der Stammzelltransplantation der PICU der Universitätsklinik Ulm von 01.11.1996-07.11.2003. Vergleich der beatmeten Kinder der beiden Kohorten in verschiedenen Parametern wie Alter, Geschlecht, Grunderkrankung, Aufenthaltsdauer, Dauer der Beatmung, PRISM III-24h Mortalitätsrisiko, Letalität sowie die jeweils ersten Beatmungsparameter (pH, BE, pO₂, pCO₂, PIP, PEEP, FiO₂, pO₂/FiO₂) nach Intubation miteinander verglichen. * Chi- Quadrat-Test, ** Mann-Whitney- Rangsummentest, *** t- Test bei Normalverteilung, **** LogRank- Test. d= Tage, hist.= historisch, ID= Immundefekt, Onko= Onkologische Grunderkrankung, PICU= Pediatric intensive care unit, m= männlich, w= weiblich.

	Beatmete der Interventionskohorte n=57	Beatmete der hist. Kontrollgruppe n=47	Vergleich Interventionskohorte & hist. Kontrollgruppe
Geschlecht(m/w)	40m/17w	28m/19w	0,355**
Alter bei Aufnahme (in Jahren)	3,8 (0,7; 9,2)	2,7 (0,5; 12,3)	0,669**
Grunderkrankung (Andere, ID, Onko)	A/I/O 10/29/18	A/I/O 9/23/15	0,972*
Dauer des Aufenthalts(d)	12,0 (4,0; 24,3)	9,0 (3,3; 16,0)	0,256**
Dauer der Beatmung(d)	9,0 (4,0; 20,3)	5,0 (2,3; 15,8)	0,034****
Erster pH- Wert Median(1;3Quartile)	7,35 (7,24; 7,43)	7,40 (7,30; 7,45)	0,121**
Erster pO ₂ Median(1;3Quartile)	65,5 (57,0; 83,0)	67,0 (54,0; 77,3)	0,357***
Erster pCO ₂ Median(1;3Quartile)	54,0 (41,0; 65,0)	50,0 (40,5; 56,8)	0,178**
Erster BE Median(1;3Quartile)	-0,1 (-4,6; 7,1)	1,5 (-2,1; 5,5)	0,727***
Erster PIP Median(1;3Quartile)	30,0 (24,0; 34,0)	28,0 (23,8; 33,3)	0,522***
Erster PEEP Median(1;3Quartile)	9,5 (7,0; 11,0)	8,0 (5,0; 10,0)	0,023**
Frequenz Median(1;3Quartile)	35,0 (30,0; 50,0)	35,0 (27,5; 45,0)	0,842**
FiO ₂ Median(1;3Quartile)	0,7 (0,5;1,0)	0,5 (0,4; 0,6)	0,007**
pO ₂ /FiO ₂ Median(1;3Quartile)	98,5 (66,0; 156,7)	120,0 (97,4; 162,8)	0,085**
PRISM III Mortalität Median (1;3Quartile)	7,13 (2,01; 12,43)	4,14 (2,12; 9,82)	0,879**
Von PICU lebend entlassen	25/57 (43,9%)	15/47 (31,9%)	0,04****

Überleben und Beatmungsdauer der beatmeten Kinder der Interventionskohorte und der historischen Kontrollgruppe wurden verglichen (Abbildung 3, 4).

Die Überlebensrate der invasiv beatmeten Kinder in der Interventionskohorte betrug 43,9% vs. 31,9% in der historischen Kontrollgruppe. Die Überlebensrate ist über die Zeit signifikant verschieden ($p=0,04$ LogRank- Test; Abbildung 3).

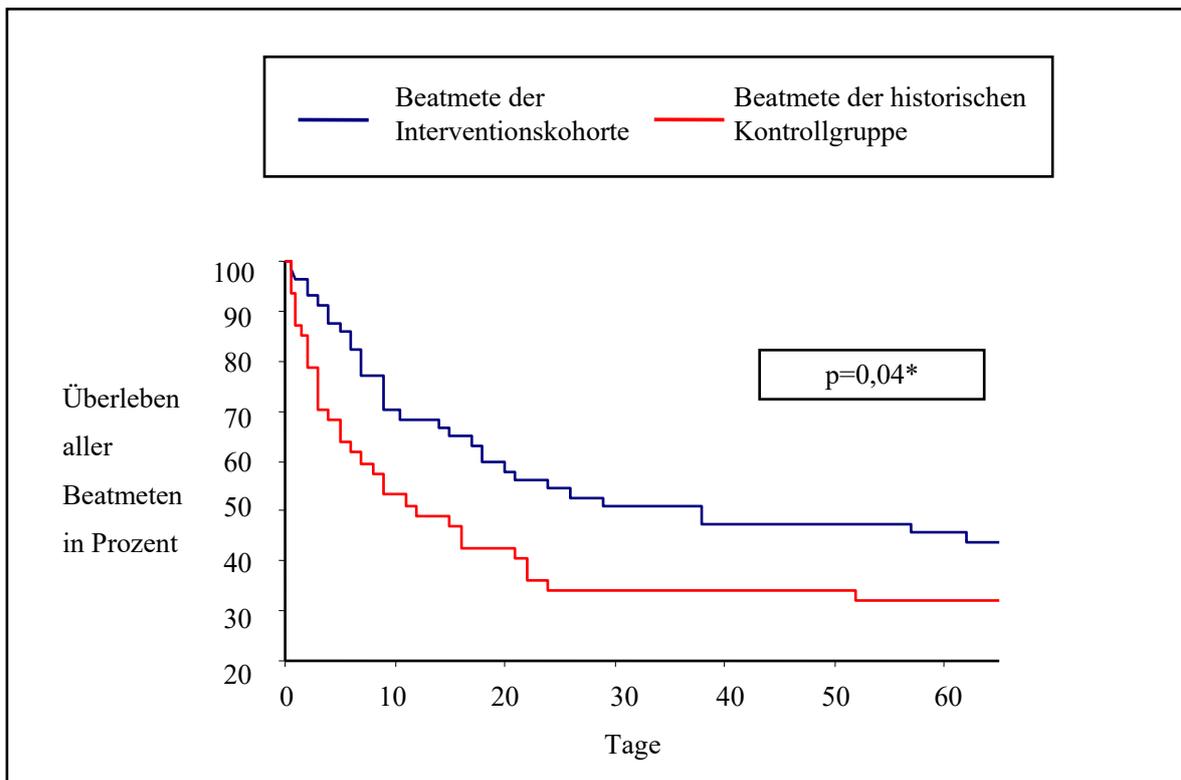


Abbildung 3, Kaplan-Meier-Kurve des Überlebens für alle Beatmeten der Interventionskohorte(n=57) und der historischen Kontrollgruppe(n=47). Interventionskohorte: Kinder mit Immundefekt, onkologischer Grunderkrankung oder akute Phase der Stammzelltransplantation der PICU der Universitätsklinik Ulm von 08.11.2003-01.11.2010. Historische Kontrollgruppe: Kinder mit Immundefekt, onkologischer Grunderkrankung oder akute Phase der Stammzelltransplantation der PICU der Universitätsklinik Ulm von 01.11.1996-07.11.2003. Angabe des Überlebens in Prozent in Abhängigkeit zu der Dauer des Aufenthalts auf der PICU. Interventionskohorte in blau dargestellt; historische Kontrollgruppe in rot. *LogRank- Test. PICU= Pediatric intensive care unit.

Die Beatmungsdauer in der Interventionskohorte und der historischen Kontrollgruppe wurde verglichen (Abbildung 4). Die Dauer der Beatmung ist in der Interventionskohorte signifikant länger ($p=0,034$ LogRank- Test).

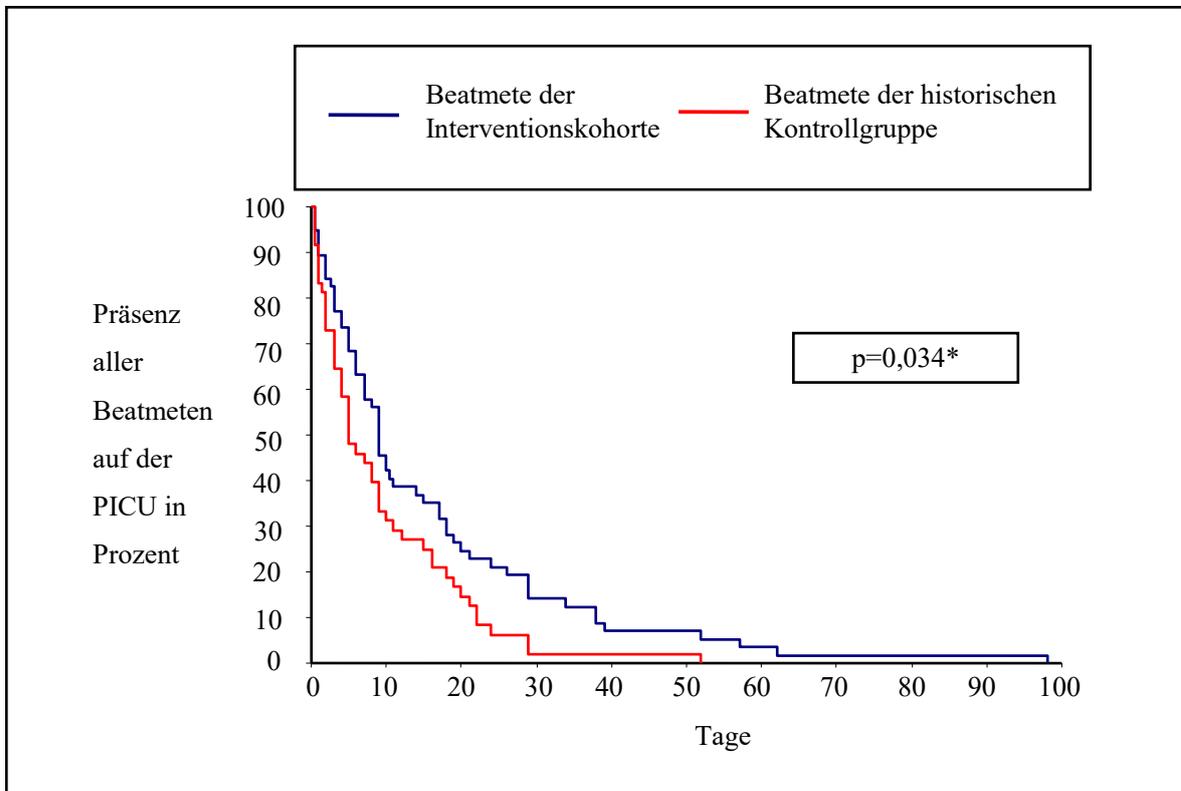


Abbildung 4, Kaplan-Meier-Kurve der Beatmungsdauer der Interventionskohorte(n=57) und der historischen Kontrollgruppe(n=47). Interventionskohorte: Kinder mit Immundefekt, onkologischer Grunderkrankung oder akute Phase der Stammzelltransplantation der PICU der Universitätsklinik Ulm von 08.11.2003-01.11.2010. Historische Kontrollgruppe: Kinder mit Immundefekt, onkologischer Grunderkrankung oder akute Phase der Stammzelltransplantation der PICU der Universitätsklinik Ulm von 01.11.1996-07.11.2003. Darstellung der Aufenthaltsdauer der jeweiligen Beatmeten der Kohorten. Interventionskohorte in blau dargestellt; historische Kontrollgruppe in rot. *LogRank- Test. PICU= Pediatric intensive care unit.

3.2.3. Vergleich der ≥ 5 Tage invasiv beatmeten Kinder der Interventionskohorte und der historischen Kontrollgruppe

Kinder aus dem Interventionszeitraum und aus der Kontrollzeitraum, die ≥ 5 Tage invasiv beatmet wurden, wurden verglichen.

Hierzu wurden zum Zeitpunkt der Intubation pH, pO₂, pCO₂, BE, PIP, PEEP, Frequenz, FiO₂, pO₂/FiO₂ und das PRISM III-24h Score analysiert. Die Interventions-Kohorte hatte eine etwas schwerere Gasaustauschstörung. PEEP (p=0,062) und FiO₂ (p=0,120) waren im Trend höher (Tabelle 6).

Tabelle 6: Vergleich der initialen Beatmungsparameter der mindestens 5 Tage Beatmeten der Interventionskohorte und der historischen Kontrollgruppe

Interventionskohorte: Kinder mit Immundefekt, onkologischer Grunderkrankung oder akute Phase der Stammzelltransplantation der PICU der Universitätsklinik Ulm von 08.11.2003-01.11.2010. Historische Kontrollgruppe: Kinder mit Immundefekt, onkologischer Grunderkrankung oder akute Phase der Stammzelltransplantation der PICU der Universitätsklinik Ulm von 01.11.1996-07.11.2003. Vergleich der mindestens 5 Tage beatmeten Kinder der beiden Kohorten in verschiedenen Parametern wie Alter, Geschlecht, Grunderkrankung, Aufenthaltsdauer, Dauer der Beatmung, PRISM III-24h Mortalitätsrisiko, Letalität sowie die jeweils ersten Beatmungsparameter (pH, BE, pO₂, pCO₂, PIP, PEEP, FiO₂, pO₂/FiO₂) nach Intubation miteinander verglichen. ** Mann-Whitney- Rangsummentest, *** t- Test bei Normalverteilung, ****LogRank- Test. d= Tage, hist.= historisch, ID= Immundefekt, Onko= Onkologische Grunderkrankung, PICU= Pediatric intensive care unit, m= männlich, w= weiblich.

	min 5d Beatmete der Interventionskohorte n=42	min 5d Beatmete der hist. Kontrollgruppe n=25	Vergleich Interventionskohorte & hist. Kontrollgruppe p-Werte
Geschlecht(m/w)	29m/13w	15m/10w	0,498**
Alter bei Aufnahme (in Jahren)	3,9 (0,7; 9,1)	1,3 (0,43; 12,2)	0,825**
Grunderkrankung (Andere, ID, Onko)	A/I/O 10/20/12	A/I/O 7/13/5	0,521**
Dauer des Aufenthalts(d)	18,5 (10,0; 30,0)	16,0 (11,5; 22,5)	0,785**
Dauer der Beatmung(d)	14,5 (9,0; 29,0)	12,0 (8,0; 20,8)	0,252****
Erster pH- Wert Median(1;3Quartile)	7,36 (7,26; 7,43)	7,43 (7,31; 7,46)	0,113***
Erster pO₂ Median(1;3Quartile)	65,0 (55,8; 83,0)	65,5 (57,5; 79,5)	0,839**
Erster pCO₂ Median(1;3Quartile)	54,5 (41,0; 69,0)	50,0 (40,0; 56,5)	0,248**
Erster BE Median(1;3Quartile)	2,5 (-3,4; 7,3)	3,9 (0,4; 7,7)	0,594***
Erster PIP Median(1;3Quartile)	29,0 (24,0; 34,0)	27,0 (23,5; 31,0)	0,961***
Erster PEEP Median(1;3Quartile)	10,0 (7,0; 12,0)	8,0 (5,0; 10,0)	0,062**
Frequenz Median(1;3Quartile)	35,0 (30,0; 50,0)	37,5 (25,0; 47,5)	0,944***
FiO₂ Median(1;3Quartile)	0,7 (0,5; 1,0)	0,5 (0,5; 0,6)	0,120**
pO₂/FiO₂ Median(1;3Quartile)	108,3 (66,0; 159,0)	119,0 (101,6; 149,0)	0,226**
PRISM III Mortalität Absolute Zahl Median (1;3Quartile)	5,42 (1,42; 12,18)	2,65 (1,23; 5,00)	0,857**
Von PICU lebend entlassen	18/42 (42,9%)	8/25 (32,0%)	0,168****

Betrachtet man das Überleben derer Kinder, die für ≥ 5 Tage beatmet wurden, so liegt dieses bei 42,9% in der Interventionskohorte vs. 32,0% in der historischen Kontrollgruppe. Es besteht ein Trend zu höherem Überleben in der Interventionsgruppe ($p=0,168$ LogRank-Test; Abbildung 5).

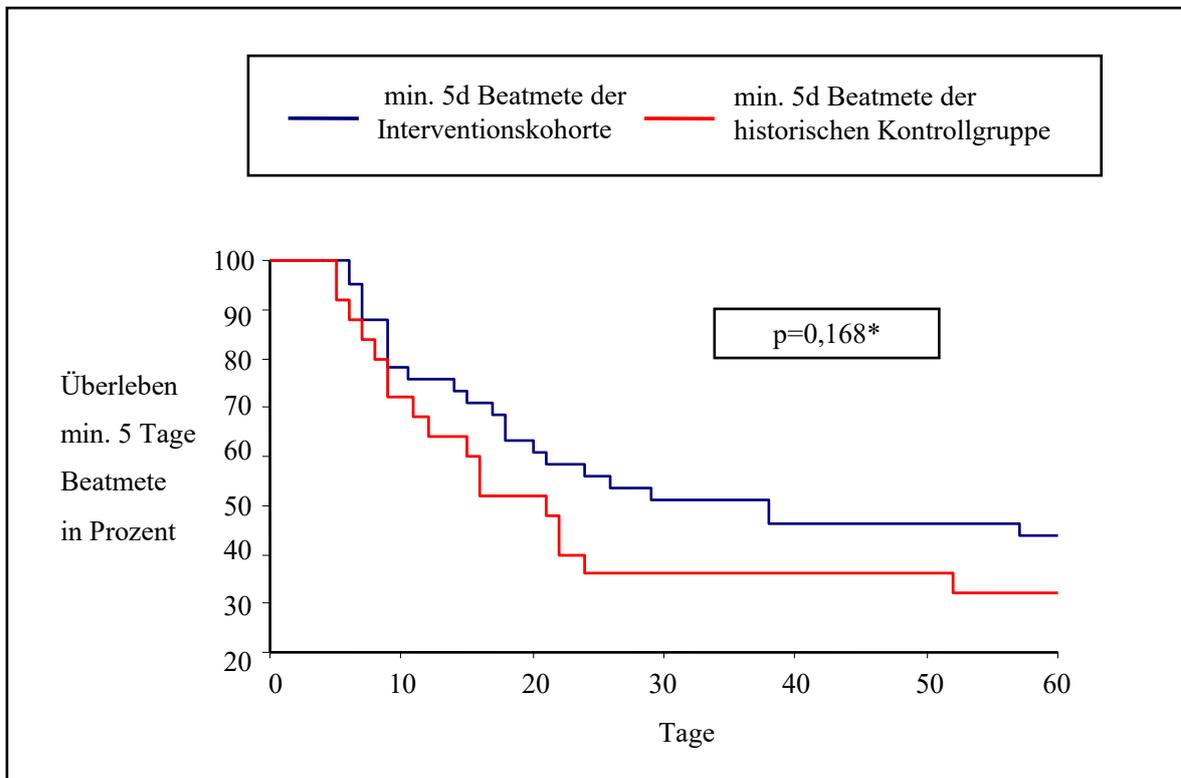


Abbildung 5, Kaplan-Meier-Kurve des Überlebens für mindestens 5 Tage Beatmete der Interventionskohorte(n=42) und der historischen Kontrollgruppe(n=25). Interventionskohorte: Kinder mit Immundefekt, onkologischer Grunderkrankung oder akute Phase der Stammzelltransplantation der PICU der Universitätsklinik Ulm von 08.11.2003-01.11.2010. Historische Kontrollgruppe: Kinder mit Immundefekt, onkologischer Grunderkrankung oder akute Phase der Stammzelltransplantation der PICU der Universitätsklinik Ulm von 01.11.1996-07.11.2003. Angabe des Überlebens in Prozent in Abhängigkeit zu der Dauer des Aufenthalts auf der PICU. Interventionskohorte in blau dargestellt; historische Kontrollgruppe in rot. *LogRank-Test. min.= mindestens, PICU= Pediatric intensive care unit.

Darüber hinaus wurde die Beatmungsdauer der Patienten, die für einen Zeitraum von ≥ 5 Tagen beatmet wurden analysiert (Abbildung 6). Die ≥ 5 Tage Beatmeten der Interventionskohorte wurden im Median 14,5 (9,0; 29,0) Tage und die der historischen Kontrollgruppe 12,0 (8,0; 20,8) Tage beatmet. Statistisch besteht kein Unterschied (Abbildung 6).

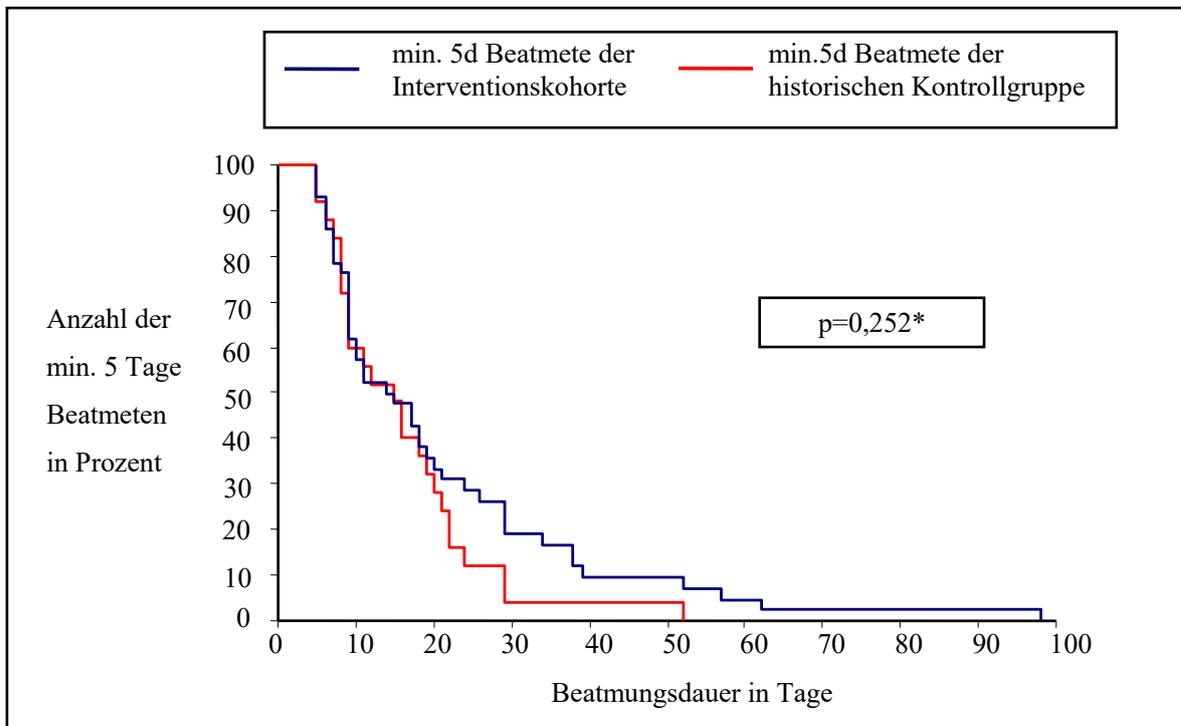


Abbildung 6, Kaplan-Meier-Kurve der Beatmungsdauer für mindestens 5 Tage Beatmete der Interventionskohorte(n=42) und der historischen Kontrollgruppe(n=25). Interventionskohorte: Kinder mit Immundefekt, onkologischer Grunderkrankung oder akute Phase der Stammzelltransplantation der PICU der Universitätsklinik Ulm von 08.11.2003- 01.11.2010. Historische Kontrollgruppe: Kinder mit Immundefekt, onkologischer Grunderkrankung oder akute Phase der Stammzelltransplantation der PICU der Universitätsklinik Ulm von 01.11.1996-07.11.2003. Darstellung der Aufenthaltsdauer der für ≥ 5 Tage Beatmeten der jeweiligen Kohorten. Interventionskohorte in blau dargestellt; historische Kontrollgruppe in rot. *LogRank- Test. min.= mindestens, PICU= pediatric intensive care unit.

3.3. Analyse der Subkohorte „Hyperkapnie“

3.3.1. Patientenkollektiv der Subkohorte „Hyperkapnie“

Die Kohorte „Hyperkapnie“ (n=38) ist eine Subgruppe der Interventionskohorte (n=101). Es sind die Patienten, die in der Zeit von 08. November 2003- 01. November 2010 auf der PICU der Universitätsklinik Ulm stark hyperkapnisch beatmet wurden. Von 38 Kindern, davon 27 Jungen (71,1%) und 11 Mädchen (29,8%), sind 23 (60,5%) auf der PICU verstorben. 15 Kinder (39,5%) haben diese lebend verlassen, wovon 4 (10,5%) vor der Entlassung aus dem Krankenhaus verstorben sind. Die 38 Patienten waren bei Aufnahme im Median 4,3 (0,6; 9,9) Jahre alt und wogen 12,8 (7,0; 26,8) kg (Tabelle 7).

Tabelle 7: Patienten der Subkohorte „Hyperkapnie“

Subkohorte „Hyperkapnie“: hyperkapnisch beatmete Kinder mit Immundefekt, onkologischer Grunderkrankung oder akute Phase der Stammzelltransplantation der PICU der Universitätsklinik Ulm von 08.11.2003-01.11.2010. Beschreibung der Subkohorte „Hyperkapnie“ mit Geschlecht, Gewicht (in kg) bei Aufnahme, Grunderkrankung und Zustand nach Stammzelltransplantation, sowie Alter (in Jahren) bei Intubation, Beatmungsdauer und Angabe zur Letalität auf Intensivstation. (c-)ALL=(common) akute lymphatische Leukämie, AML= akute myeloische Leukämie, IPEX- Syndrom= Immun-Dysregulating, Polyendokriopathie, Enteropathie, x-assoziiertes Syndrom, m= männlich, n.d.= nicht dokumentiert, PICU= pediatric intensive care unit, SCID= severe combined immunodefekt, w= weiblich.

Patientennummer:	Geschlecht (m/w)	Gewicht in kg	Grund-erkrankung	Zustand nach Stammzell-transplantation	Alter bei Intubation (in Jahren)	Dauer der Beatmung (in Tagen)	Auf Intensiv verstorben
1	m	7,4	SCID	Ja	0,6	34	Nein
2	w	3,9	Osteopetrose	Ja	0,3	20	Ja
3	m	6,0	SCID	Ja	0,7	7	Ja
4	m	12,0	SCID	Ja	4,9	38	Nein
5	w	28,0	SCID	Ja	9,5	19	Nein
6	m	48,2	Hämolytische Anämie	Ja	18,8	3	Nein
7	m	7,2	SCID	Ja	0,7	57	Ja
8	m	29,5	β-Thalassämie major	Ja	14,5	14	Nein
9	m	20,4	Autoimmune Endokrinopathie	Nein	9,1	9	Ja
10	m	5,8	Osteopetrose	Ja	0,7	29	Nein
11	m	15,3	Osteopetrose	Ja	6,0	18	Ja
12	m	10,2	SCID	Ja	1,8	52	Nein
13	m	n.d.	Unklarer Immundefekt	Nein	0,6	21	Ja
14	m	27,5	Sideroplastische Anämie	Ja	10,7	6	Ja
15	m	9,9	SCID	Ja	1,3	2	Ja
16	m	5,6	SCID	Nein	0,3	26	Ja
17	m	42,0	c-ALL	Ja	12,4	9	Ja
18	m	13,0	MHC-II- Defekt	Ja	5,2	29	Ja
19	m	7,6	SCID	Ja	0,5	10	Nein
20	m	20,9	Wiscott- Aldrich-Syndrom	Ja	6,8	17	Ja
21	m	12,6	SCID	Ja	4,7	9	Nein
22	w	41,0	c-ALL	Ja	9,6	11	Nein
23	w	7,0	Osteopetrose	Ja	0,4	7	Ja
24	w	14,3	Unklarer Immundefekt	Ja	3,5	9	Nein
25	w	66,0	M. Hodgkin	Nein	14,8	62	Ja
26	m	17,2	c-ALL	Nein	5,2	4	Ja
27	m	19,6	c-ALL	Nein	5,1	29	Nein
28	m	15,6	AML	Nein	3,8	9	Ja
29	w	11,2	AML	Nein	2,4	4	Ja
30	m	2,9	AML	Nein	0,1	6	Nein
31	w	4,6	AML	Nein	0,1	10,5	Ja
32	w	14,0	Osteopetrose	Ja	3,9	9	Ja
33	m	2,3	IPEX- Syndrom	Nein	0,5	1	Ja
34	m	7,1	Medulloblastom	Nein	0,5	10	Nein
35	w	n.d.	ALL	Nein	16,3	5	Ja
36	w	47,0	Hämolytische Anämie	Nein	27,0	24	Ja
37	m	11,3	Unklarer Immundefekt	Ja	4,15	18	Ja
38	m	15,0	ALL	Nein	3,52	20	Nein
Median (1;3 Quartile)		12,8 (7,1;20,8)			4,3 (0,6; 9,9)	12,5 (7,0;26,8)	
Gesamt	27/38 männlich			23/38 SZT		667,5	23/38 verstorben

Der PRISM III-24h Score für die Subkohorte „Hyperkapnie“ ergab einen Median der Mortalität von 13,6% (4,4; 41,3), für Überlebende 8,3% (0,97; 16,17) und für die Verstorbenen 26,6% (12,5; 74,4). Die PELOD Werte für Subkohorte „Hyperkapnie“ lagen um einen Median von 99,5% (87,7; 100,0), für die Überlebenden bei 87,7% (32,3; 99,3) und für die Verstorbenen bei 99,6% (94,5; 100,0; Tabelle 8).

Tabelle 8: PRISM III-24h Score und PELOD Score der Subkohorte „Hyperkapnie“

Subkohorte „Hyperkapnie“: hyperkapnisch beatmete Kinder mit Immundefekt, onkologischer Grunderkrankung oder akute Phase der Stammzelltransplantation der PICU der Universitätsklinik Ulm von 08.11.2003-01.11.2010. Werte des PRISM III-24h und des PELOD Scores für jeweils die gesamte Subkohorte „Hyperkapnie“, die Überlebenden und die Verstorbenen. p-Werte mittels *t-Test bei Normalverteilung. PICU= pediatric intensive care unit.

Patientnummer	PRISM III-24h Score		PELOD Score	
	Score	Mortalitätsrisiko%	Score	Mortalitätsrisiko%
1	16	12,60	52	99,97
2	25	48,60	44	99,62
3	16	12,54	53	99,97
4	10	3,12	32	87,65
5	20	16,17	52	99,97
6	19	8,26	33	90,55
7	11	4,83	62	100,00
8	7	0,96	32	87,65
9	20	16,55	44	99,62
10	5	1,45	23	32,30
11	26	45,23	44	99,62
12	8	2,5	33	90,55
13	13	7,19	31	84,02
14	15	6,02	43	99,48
15	30	71,41	43	99,48
16	18	18,15	33	90,55
17	32	66,11	73	100,00
18	30	66,51	44	99,62
19	3	0,98	22	26,11
20	8	1,86	32	87,65
21	4	0,93	22	26,11
22	26	39,99	14	3,11
23	33	83,11	52	99,97
24	16	10,78	23	32,30
25	9	1,43	72	100,00
26	20	20,05	53	99,97
27	21	23,59	42	99,30
28	12	4,94	32	87,65
29	17	13,71	32	87,65
30	16	12,98	34	92,82
31	20	25,32	43	99,48
32	42	96,25	73	100,00
33	38	93,24	53	99,97
34	3	0,97	31	84,02
35	21	13,64	34	92,82
36	26	19,04	52	99,97
37	29	63,17	43	99,48
38	18	21,98	43	99,48
Alle (n=38)		Alle (n=38)		
Gesamt	703	934,18	1573	327848,00
Median	18,0	13,64	43,0	99,48
(1;3 Quartile)	(10,8;26,0)	(4,40;41,30)	(32,0; 52,0)	(87,65; 99,97)
Überlebende (n=15)		Überlebende (n=15)		
Gesamt	192,0	155,10	488,0	1051,89
Median	16,0	8,46	32,0	87,65
(1;3 Quartile)	(5,0;19,0)	(0,97;16,17)	(23,0;42,0)	(32,30;99,30)
Verstorbene (n=23)		Verstorbene (n=23)		
Gesamt	511,0	933,50	1085,1	2226,60
Median	20,0	26,60	44,0	99,60
(1;3 Quartile)	(15,3;29,8)	(12,50;74,40)	(36,3;53,0)	(94,50;100,00)
p- Wert	0,002*		0,001*	

3.3.2. Überlebensrate der Subkohorte „Hyperkapnie“

In Abbildung 7 wird die Anzahl der Überlebenden (n=15) und der Verstorbenen (n=23), sowie die jeweilige Todesursache dargestellt. 23 von 38= 60,5% verstarben im Rahmen des Intensivaufenthaltes (Intensivmortalität). Die Todesursache lautete bei 57% (13/23) respiratorisches Versagen, bei 21,5% (5/23) Multiorganversagen (MOV), bei weiteren 21,5% (5/23) „andere Ursachen“, wie z.B. Kreislaufversagen bzw. „keine Angaben“.

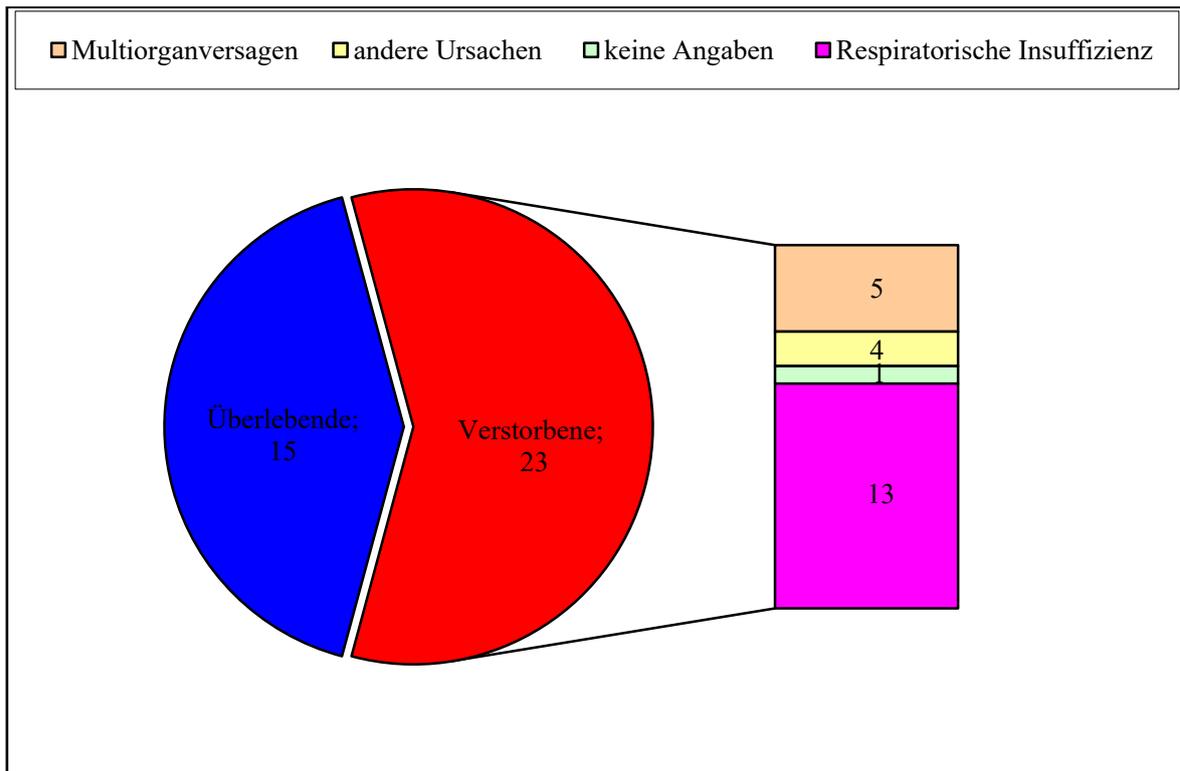


Abbildung 7: Überlebensrate und Todesursachen der Subkohorte „Hyperkapnie“. Subkohorte „Hyperkapnie“: hyperkapnisch beatmeten Kinder mit Immundefekt, onkologischer Grunderkrankung oder akute Phase der Stammzelltransplantation der PICU der Universitätsklinik Ulm von 08.11.2003-01.11.2010. Obige Abbildung zeigt das Verhältnis Überlebende zu Verstorbenen und gibt bei den Verstorbenen die Todesursache wider. PICU= pediatric intensive care unit.

Die Kaplan-Meier-Kurve der Abbildung 8 veranschaulicht das Überleben der Subkohorte „Hyperkapnie“ von 39,5% (15/38) über die Dauer des Aufenthaltes.

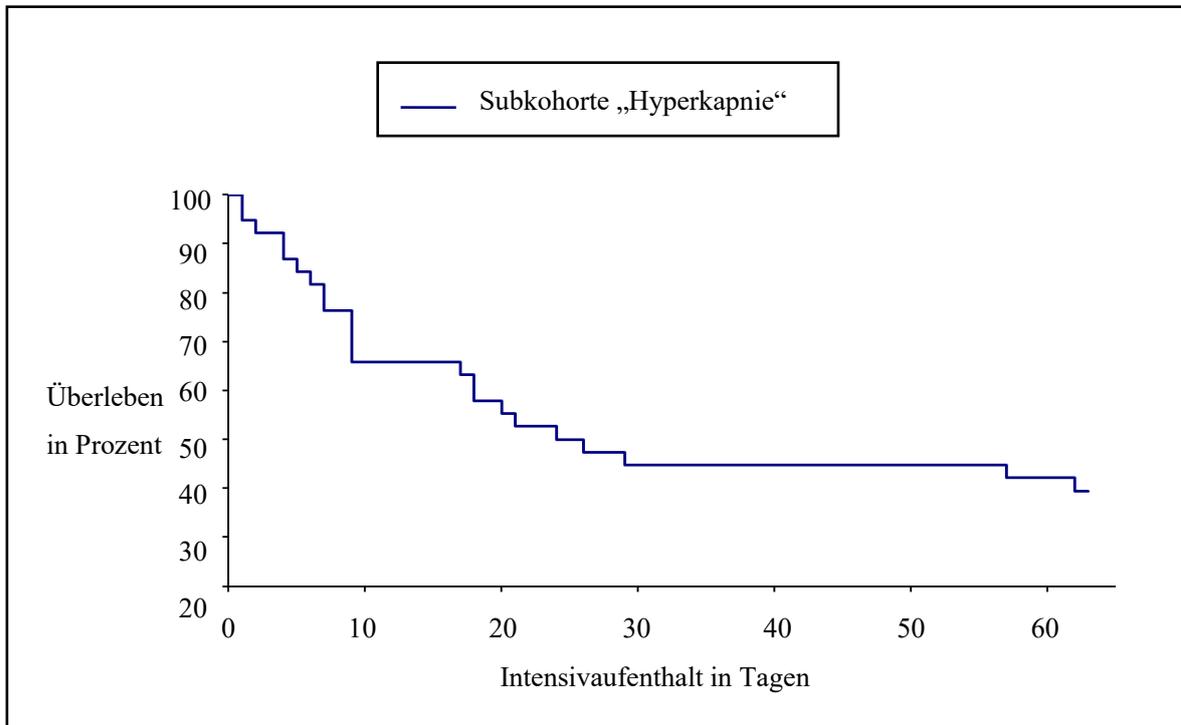


Abbildung 8: Kaplan-Meier-Kurve des Überlebens für die Subkohorte „Hyperkapnie“. Subkohorte „Hyperkapnie“: hyperkapnisch beatmete Kinder mit Immundefekt, onkologischer Grunderkrankung oder akute Phase der Stammzelltransplantation der PICU der Universitätsklinik Ulm von 08.11.2003-01.11.2010. Angabe des Überleben in Prozent in Abhängigkeit zu der Dauer des Aufenthaltes auf der PICU. Subkohorte „Hyperkapnie“ in blau. PICU= pediatric intensive care unit.

3.3.3. Organstatus vor der Beatmungsepisode

Vorbestehende Lungenerkrankungen: 21 Kindern (55,3%) hatten keine pulmonalen Vorerkrankungen. 17 (44,7%) Kinder hatten eine vorbestehende Lungenerkrankung, i.e. obstruktive Lungenerkrankungen (n=8), rezidivierende Pneumonien (n=6), Pneumocystis carinii Pneumonien (n=2) oder andere Lungenerkrankungen (n=1); (Abbildung 9).

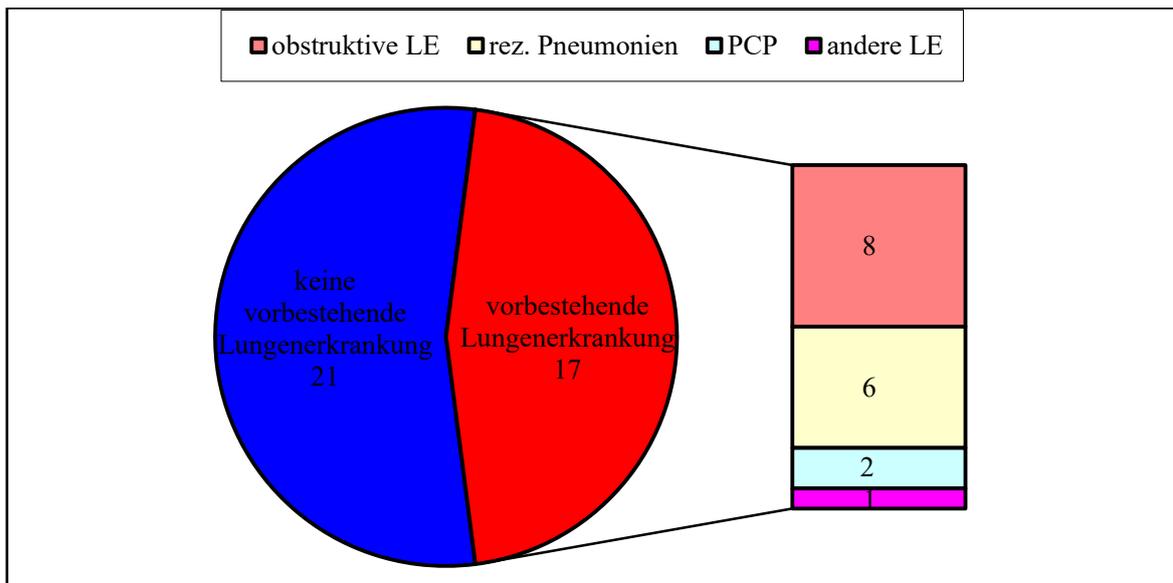


Abbildung 9: Pulmonale Vorerkrankungen vor der Beatmungsepisode der Subkohorte „Hyperkapnie“. Subkohorte „Hyperkapnie“: hyperkapnisch beatmete Kinder mit Immundefekt, onkologischer Grunderkrankung oder akute Phase der Stammzelltransplantation auf der PICU der Universitätsklinik Ulm von 08.11.2003-01.11.2010. Pulmonale Vorerkrankungen wurden analysiert. Der Anteil der Kinder mit vorbestehender Lungenerkrankung, sowie die einzelnen Diagnosen sind gezeigt. LE= Lungenerkrankung, PCP= Pneumocystis carinii Pneumonie, PICU= pediatric intensive care unit, rez. Pneumonien= rezidivierende Pneumonien.

Blutgase: pH, pO₂, pCO₂ und der Base Excess wurden in einem Zeitraum bis zu maximal zwei Stunden nach Intubation analysiert (Tabelle 9). Es bestanden keine Unterschiede zwischen den Überlebenden und den Verstorbenen der Subkohorte „Hyperkapnie“.

Tabelle 9: Blutgase der Subkohorte „Hyperkapnie“ bei Intubation

Blutgase des Intubationstages bei hyperkapnisch beatmeten Kindern mit Immundefekt, onkologischer Grunderkrankung oder akute Phase der Stammzelltransplantation der PICU der Universitätsklinik Ulm von 08.11.2003-01.11.2010. Es werden Median, 1. und 3. Quartile gezeigt. + Verstorben auf Intensivstation, *t-Test bei Normalverteilung, **Mann-Whitney-Rangsummentest. BE= Base Excess, n.d.= nicht dokumentiert, PICU= pediatric intensive care unit.

Patient-nummer:	pH	pO ₂	pCO ₂	BE
1	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
2 +	7,35	29	46	-1
3+	7,29	n.d.	76	6,5
4	6,88	59	96	-0,4
5	7,38	39	59	6,9
6	7,34	62	68	8
7+	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
8	7,43	72	39	1,4
9+	7,37	71	60	6,4
10	7,39	36	41	0
11+	7,32	51	71	6
12	7,32	54	53	1,4
13+	7,31	41	51	-0,5
14+	7,4	40	54	6,2
15+	7,14	49	74	-4,6
16+	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
17+	7,43	46	52	7
18+	7,34	32	63	5,4
19	7,31	43	47	-3,1
20+	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
21	7,2	84	169	14,2
22	7,3	21	54	3
23+	6,97	51	120	-8,2
24	7,38	37	60	9,3
25+	7,43	32	43	-3
26+	7,37	44	71	11,5
27	7,51	29	48	13
28+	7,38	33	48	3
29+	7,39	n.d.	39	-1,6
30	7,42	31	64	12,9
31+	7,35	39	83	14
32+	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
33+	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
34	7,16	96	124	8,9
35+	7,26	35	31	-12,2
36+	7,29	53	79	8,5
37+	7,15	146	104	2,9
38	7,36	77	43	-2,1
Alle (n=37)				
Median	7,35	43,5	59,5	4,5
(1;3 Quartile)	(7,29;7,39)	(34,5;59,8)	(47,3;75,5)	(-0,3;9,3)
Überlebende (n=14)				
Median	7,35	48,5	56,5	7,5
(1;3 Quartile)	(7,29;7,40)	(34,8;73,3)	(46,0;75,0)	(1,0;11,9)
Verstorbene (n=23)				
Median	7,33	44,0	63,0	5,4
(1;3 Quartile)	(7,29;7,37)	(33,5;52,5)	(47,5;74,5)	(-1,2;7,3)
p- Wert	0,662**	0,723*	0,694*	0,253*

Blutwerte: Leukozytenzahl, Thrombozyten, CRP, AST, gesamtes Bilirubin, Quick und Kreatinin wurden am Tag der Intubation analysiert. Die Leukozytenzahl der Verstorbenen war signifikant niedriger ($p=0,021$). Weiterhin waren bei den Verstorbenen das Gesamtbilirubin ($p=0,064$), die AST ($p=0,10$) sowie das Kreatinin ($p=0,195$) im Trend höher (Tabelle 10).

Tabelle 10: Blutwerte der Subkohorte „Hyperkapnie“ bei Intubation

Blutwerte des Intubationstages bei hyperkapnisch beatmeten Kindern mit Immundefekt, onkologischer Grunderkrankung oder akute Phase der Stammzelltransplantation der PICU der Universitätsklinik Ulm von November 08.11.2003-01.11.2010. Es werden Median, 1. und 3. Quartile gezeigt. +=Verstorben auf Intensivstation, *t- Test bei Normalverteilung, **Mann-Whitney- Rangsummentest. AST= Aspartat Amino- Transferase, CRP= C reaktives Protein, n.d. = nicht dokumentiert, PICU= pediatric intensive care unit.

Patient-Nr.:	Leukozyten (10 ³ /μL)	Thrombozyten (10 ³ /μL)	CRP (mg/dL)	AST (U/L)	Bilirubin (μmol/L)	Quick (%)	Kreatinin (mmol/l)
1	11,9	n.d.	7,7	95	5	>100	19
2+	0,7	130,0	111	291	189	60	25
3+	1,9	10,0	190	467	159	86	n.d.
4	8,9	250,0	15	34	5	n.d.	31
5	1,7	17,0	275,5	13	18	108	56
6	8,4	48,0	206,3	20	19	66	144
7+	11,5	55,0	170,3	53	42	130	30
8	4,7	61,0	212,5	n.d.	n.d.	n.d.	130
9+	0,1	30,0	12	1590	103	66	40
10	6,5	203,0	19,8	51	n.d.	121	n.d.
11+	0,1	20,0	185,1	3,2	24	n.d.	78
12	4,1	88,0	58,3	57	n.d.	125	44
13+	29,8	245,0	73,9	92	26	74	n.d.
14+	6,0	34,0	58,8	72	n.d.	108	58
15+	13,6	80,0	121	96	221	95	112
16+	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
17+	0,3	10,0	223	124	213	52	102
18+	2,5	79,0	130	397	84	77	75
19	3,3	498,0	11,8	51	4	81	21
20+	2,5	42,0	118	43	n.d.	103	71
21	7,3	560,0	1,2	128	24	130	28
22	2,0	49,0	268	n.d.	56	58	64
23+	0,2	175,0	124,9	195	525	59	31
24	16,8	25,0	32,3	32	45,1	113	32
25+	2,2	46,0	233	26	31	102	62
26+	0,1	74,0	230	n.d.	n.d.	53	140
27	0,8	25,0	134,9	34	50	82	27
28+	0,5	26,0	359	12	51	101	16
29+	0,1	87,0	98,5	56	21	90	31
30	126,1	55,0	23,8	35	n.d.	71	82
31+	1,2	65,0	173	13	66	44	65
32+	2,4	286,0	62,1	4278	74	39	198
33+	30,0	116,0	51,5	509	154	28	64
34	13,9	565,0	59	n.d.	n.d.	105	31
35+	0,1	40,0	79,7	394	n.d.	33	70
36+	11,4	32,0	53,4	36	n.d.	100	35
37+	15,2	192,0	3,4	49	n.d.	100	63
38	100	53	175	159	183	21	38
Alle (n=38)							
Median	3,3	58,0	111,0	56	50,5	82	57
(1;3 Quartile)	(0,8;11,7)	(32,5;163,8)	(41,9;187,6)	(34;177)	(23,3;155,3)	(59;104)	(31;76)
Überlebende (n=15)							
Median	7,3	58,0	58,3	43	21,5	94	35
(1;3 Quartile)	(3,3;13,9)	(42,3;312,0)	(15,0;206,3)	(33;86)	(5,0;51,5)	(67;119)	(28;69)
Verstorbene (n=23)							
Median	2,1	55,5	119,50	92	79,0	77	64
(1;3 Quartile)	(2,0;11,4)	(26,0;116,0)	(62,1;185,1)	(41;395)	(36,5;174,0)	(53;100)	(33;77)
p-Wert	0,021**	0,364**	0,335*	0,10**	0,064*	0,209*	0,195*

Infektionsstatus: Trachealsekret, Blutkulturen, Urin, Stuhlproben sowie Nasen- Rachen- oder Wundabstriche +/- 7 Tage um die Intubation wurden analysiert. Bei 26,3% (10/38) wurde eine bakterielle Infektion und bei 34,2% (13/38) eine virale Infektion nachgewiesen (Abbildung 10).

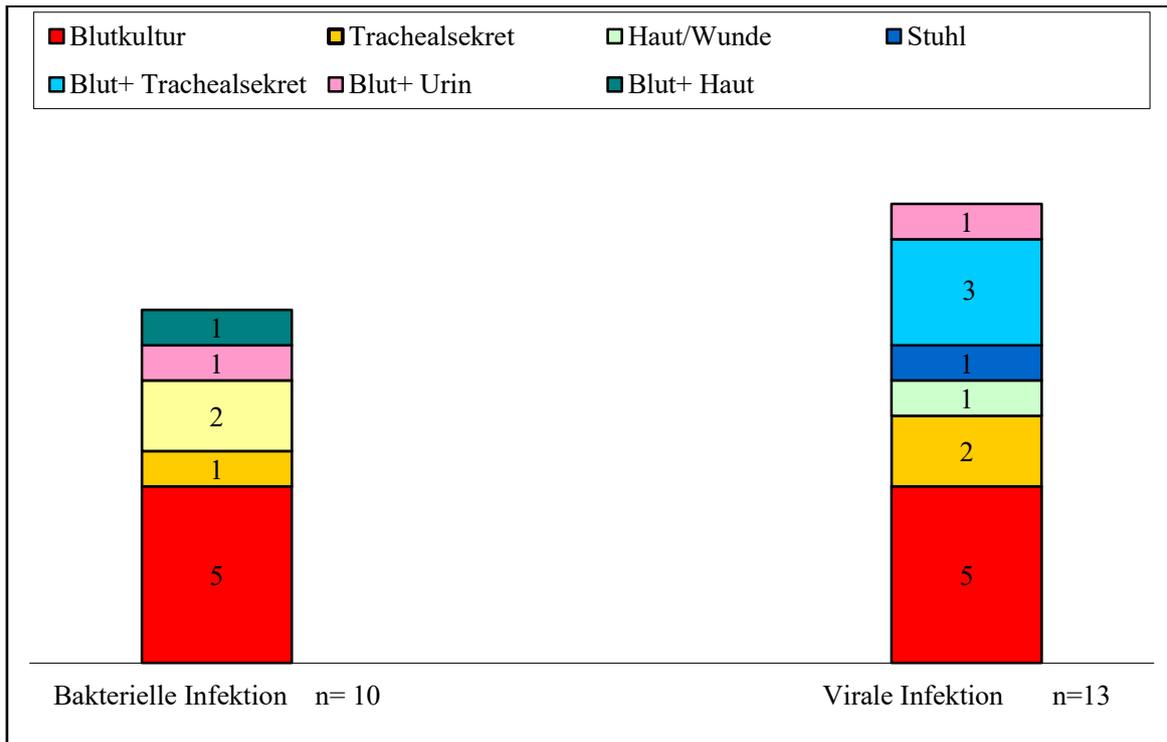


Abbildung 10: Infektionen der Subkohorte „Hyperkapnie“. Subkohorte „Hyperkapnie“: hyperkapnisch beatmete Kinder mit Immundefekt, onkologischer Grunderkrankung oder akute Phase der Stammzelltransplantation auf der PICU der Universitätsklinik Ulm von 08.11.2003-01.11.2010. Die Patienten wurden im Zeitraum um die Intubation auf Infektionen untersucht. In obiger Abbildung werden die Anzahl der Infektionen und der Ort der bakteriellen und virale Infektionen dargestellt. PICU= pediatric intensive care unit.

Außerdem bestand bei 39,5% (15/38) eine Mykose. Der Erregertyp ist in Abbildung 11 dargestellt. Der Pilznachweis erfolgte in Blutkultur, Trachealsekret oder Wundabstrich.

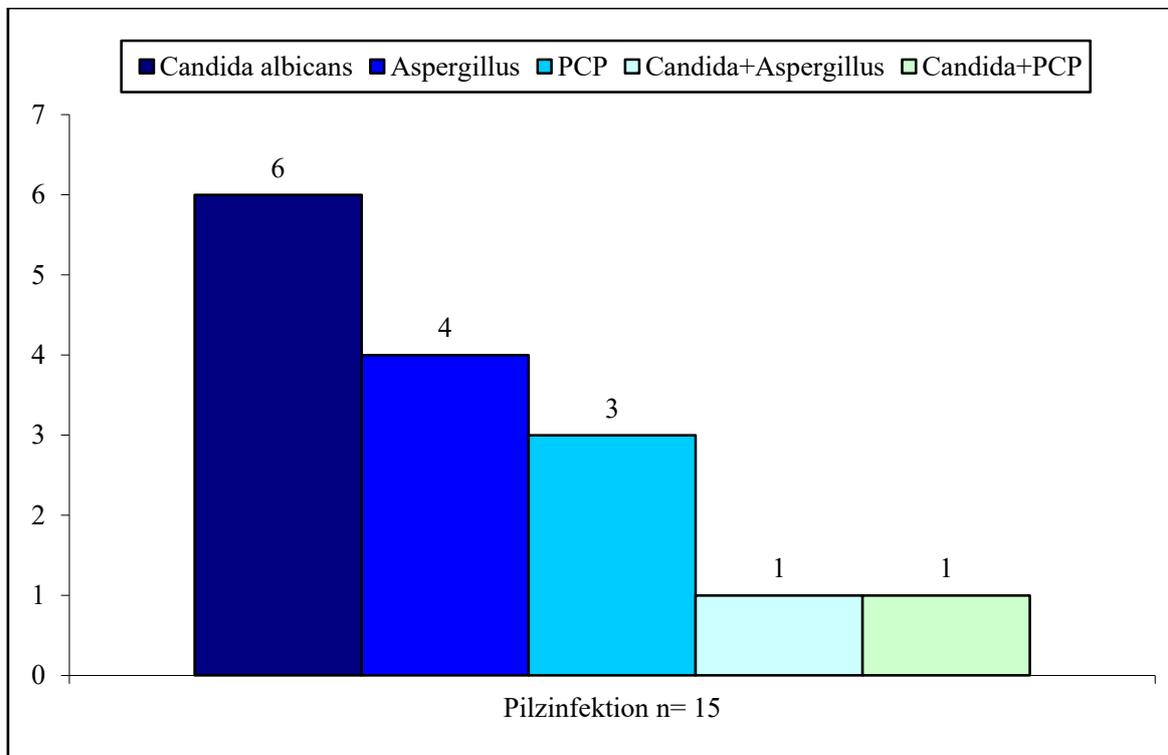


Abbildung 11: Mykosen der Subkohorte „Hyperkapnie“ bei Intubation. Subkohorte „Hyperkapnie“: hyperkapnisch beatmete Kinder mit Immundefekt, onkologischer Grunderkrankung oder akute Phase der Stammzelltransplantation auf der PICU der Universitätsklinik Ulm von 08.11.2003-01.11.2010. Bei 15/38 Kindern wurden Pilze nachgewiesen. Die verschiedenen Isolate sind dargestellt. PCP= Pneumocystis carinii Pneumonie, PICU= pediatric intensive care unit.

Insgesamt waren 73,3% (11/15) der Überlebenden und 73,9% (17/23) der Verstorbenen von mindestens einer bakteriellen, viralen Infektion oder einer Mykose betroffen, p-Wert= 0,912 (Mann-Whitney-Rangsummentest).

GvHD: Die Anzahl der Kinder (n=10), die bei Intubation an einer Graft versus Host Disease (GvHD) erkrankt waren, in welchem Schweregrad (I°-IV°) und an welchem Organ die Erkrankung vorlag ist in Abbildung 12 dargestellt.

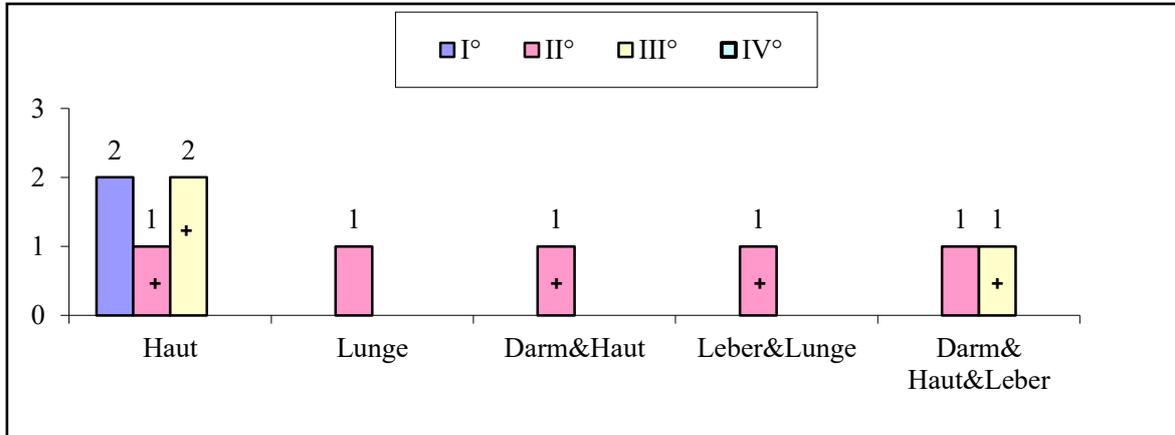


Abbildung 12: GvHD der Subkohorte „Hyperkapnie“. Subkohorte „Hyperkapnie“: hyperkapnisch beatmete Kinder mit Immundefekt, onkologischer Grunderkrankung oder akute Phase der Stammzelltransplantation auf der PICU der Universitätsklinik Ulm von 08.11.2003-01.11.2010. Die betroffenen Kinder wurden nach befallenen Organen und Schweregrad der GvHD bei Intubation dargestellt. + zeigt Kinder an, die im Verlauf verstarben. PICU= pediatric intensive care unit.

Sonstiger Organstatus bei Intubation: Bei 32 Kindern hatten Infiltrate im Röntgen- Thorax, 10 eine Mukositis, bei 6 Kindern waren zerebrale Ereignisse bekannt. Jeweils vier Kinder mussten bei Intubation mit kardiopulmonaler Reanimation (CPR) und Suprarenin stabilisiert werden, hatten eine Gewichtszunahme von mehr als 10% ihres Körpergewichts innerhalb von einer Woche vor Intubation oder hatten eine venous occlusive disease der Leber. Drei Kinder hatten Kontraktilitätsstörungen des Herzens, zwei Kinder erlitten postoperativ eine Atemversagen und mussten reintubiert werden, weitere zwei erhielten Suprarenin und ein Kind hatte bei Intubation Fieber $>38,5^{\circ}\text{C}$ (s. Abbildung 13).

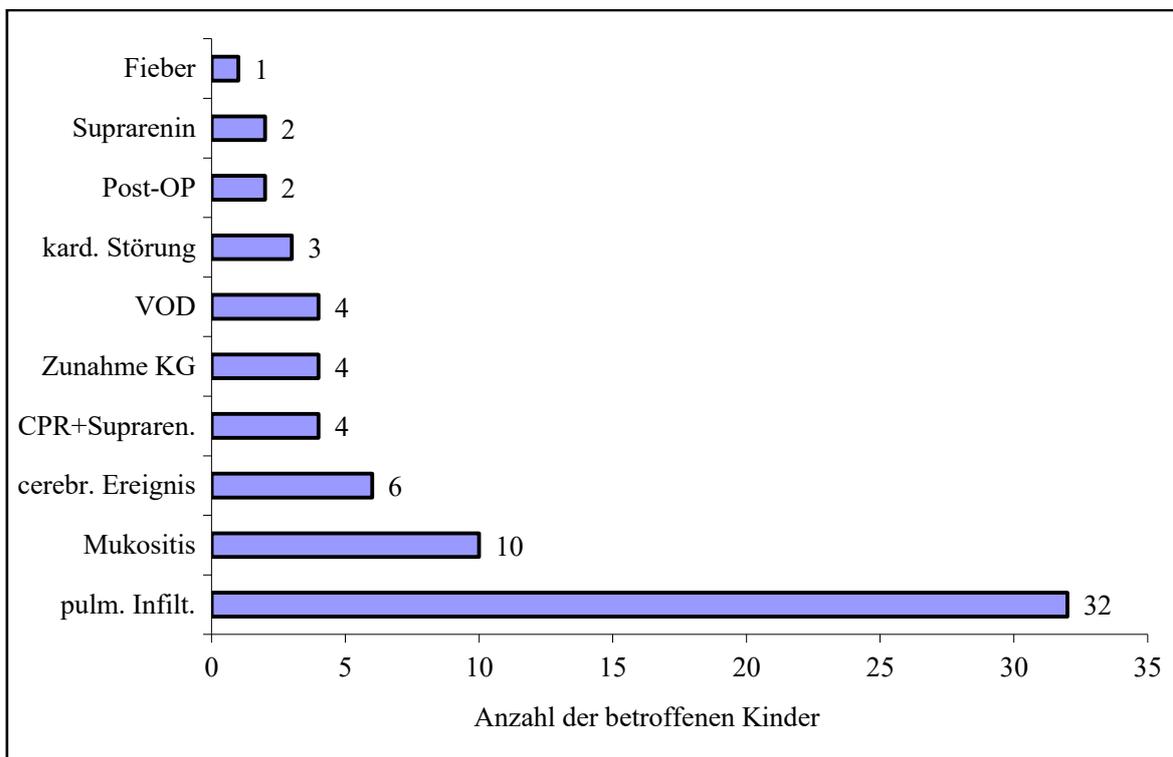


Abbildung 13: Organstatus bei Intubation der Subkohorte „Hyperkapnie“. Subkohorte „Hyperkapnie“: hyperkapnisch beatmete Kinder mit Immundefekt, onkologischer Grunderkrankung oder akute Phase der Stammzelltransplantation auf der PICU der Universitätsklinik Ulm von 08.11.2003-01.11.2010. Obige Abbildung stellt die Anzahl der Kinder dar, die von einer jeweiligen Komplikation betroffen waren. cerebr.= cerebral, CPR= kardiopulmonale Reanimation, kard. Störung= kardiale Kontraktilitätsstörung, KG= Körpergewicht, PICU= pediatric intensive care unit, post-OP= postoperativer Zustand, pulm. Infiltr.= pulmonale Infiltrationen, Supraren.= Suprarenin, VOD= venous occlusive disease.

3.3.4. Verlauf der Beatmungsparameter und Blutgase

Die folgenden Abbildungen 14 bis 20 zeigen jeweils den Verlauf der Blutgase getrennt für die Überlebenden und Verstorbenen.

Abbildung 14 zeigt den Verlauf des pH- Wertes. Bei dessen Verlauf ist auffällig, dass der pH- Wert der Verstorbenen bereits an Tag 1 azidotischer ist als der pH- Wert der Überlebenden und auch im Verlauf signifikant niedriger bleibt, $p=0,005$.

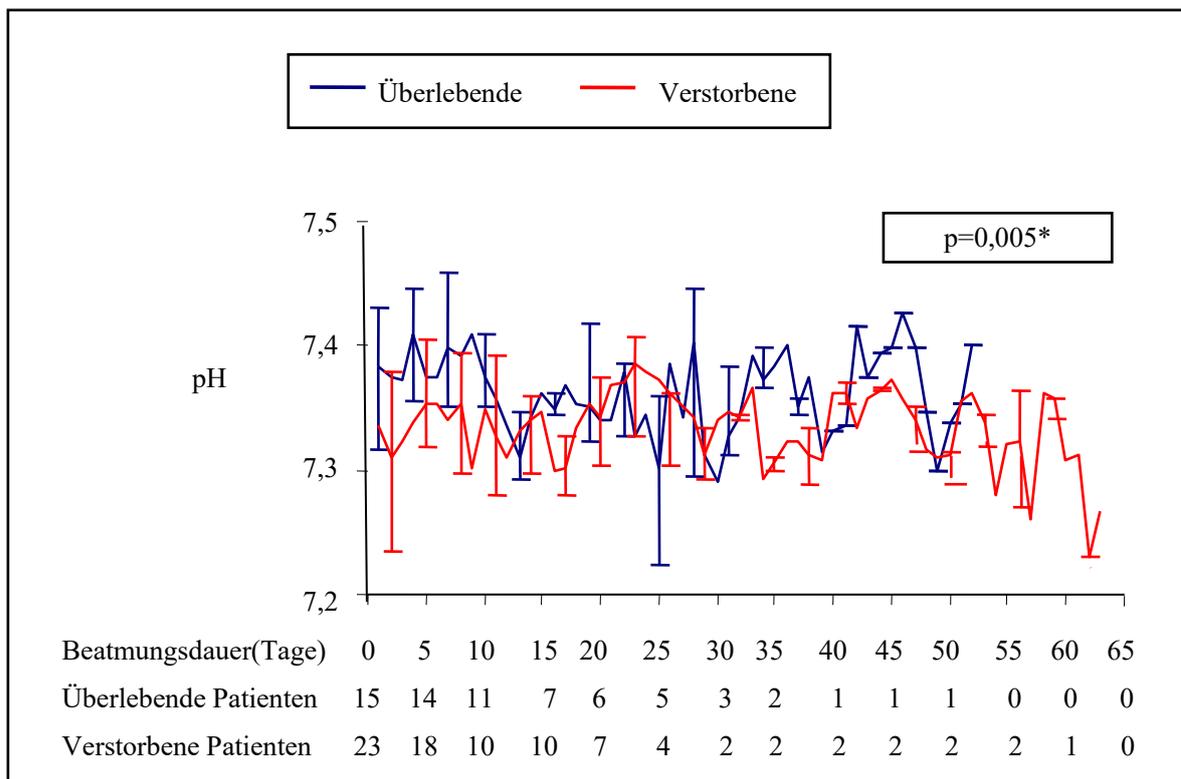


Abbildung 14: pH- Verlauf der Subkohorte „Hyperkapnie“. Subkohorte „Hyperkapnie“: hyperkapnisch beatmete Kinder mit Immundefekt, onkologischer Grunderkrankung oder akute Phase der Stammzelltransplantation auf der PICU der Universitätsklinik Ulm von 08.11.2003-01.11.2010. pH- Werte der Überlebenden (blaue Linie) und der Verstorbenen (rote Linie). Median, 1. und 3. Quartile sind gezeigt. *Mixed Model (repeated measures). Tabellarische Darstellung der Anzahl der jeweils lebenden und verstorbenen Patienten in Abhängigkeit zur Beatmungsdauer. PICU= pediatric intensive care unit.

Der Verlauf des Base Excess (BE)- Wertes wird in Abbildung 15 dargestellt. Es kann eine Zunahme des BE während hyperkapnischer Azidose beobachtet werden. Hier besteht ebenfalls ein signifikanter Unterschied zwischen den Überlebenden und den Verstorbenen, $p=0,049$.

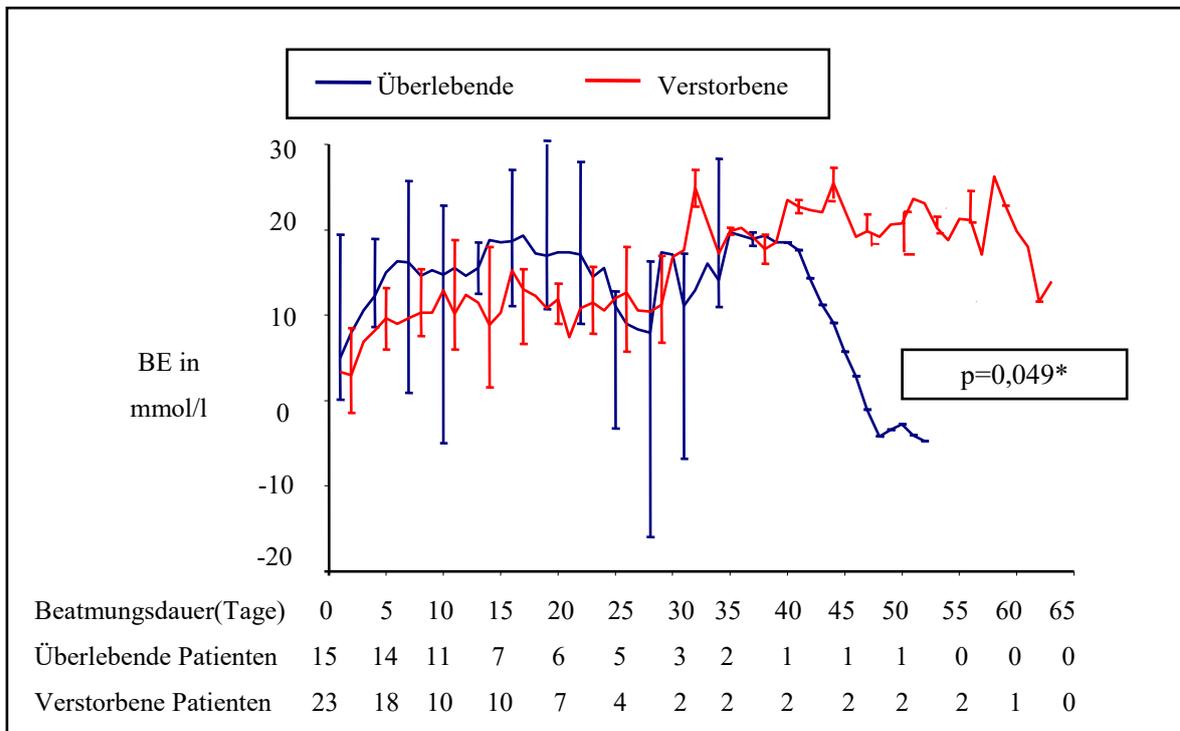


Abbildung 15: Base Excess- Verlauf der Subkohorte „Hyperkapnie“. Subkohorte „Hyperkapnie“: hyperkapnisch beatmete Kinder mit Immundefekt, onkologischer Grunderkrankung oder akute Phase der Stammzelltransplantation auf der PICU der Universitätsklinik Ulm von 08.11.2003-01.11.2010. Base Excess- Werte in mmol/l der Überlebenden (blaue Linie) und der Verstorbenen (rote Linie). Median, 1. und 3. Quartile sind gezeigt. *Mixed Model (repeated measures). Tabellarische Darstellung der Anzahl der jeweils lebenden und verstorbenen Patienten in Abhängigkeit zur Beatmungsdauer. PICU= pediatric intensive care unit.

Abbildung 16 zeigt den Verlauf des partiellen Sauerstoffdruck (pO_2)- Wertes. Als Ausdruck einer zunehmenden Oxygenierungsstörung sind die Werte in der Gruppe der Verstorbenen teilweise sehr niedrig. Es besteht kein signifikanter Unterschied zwischen den Überlebenden und den Verstorbenen, $p=0,809$.

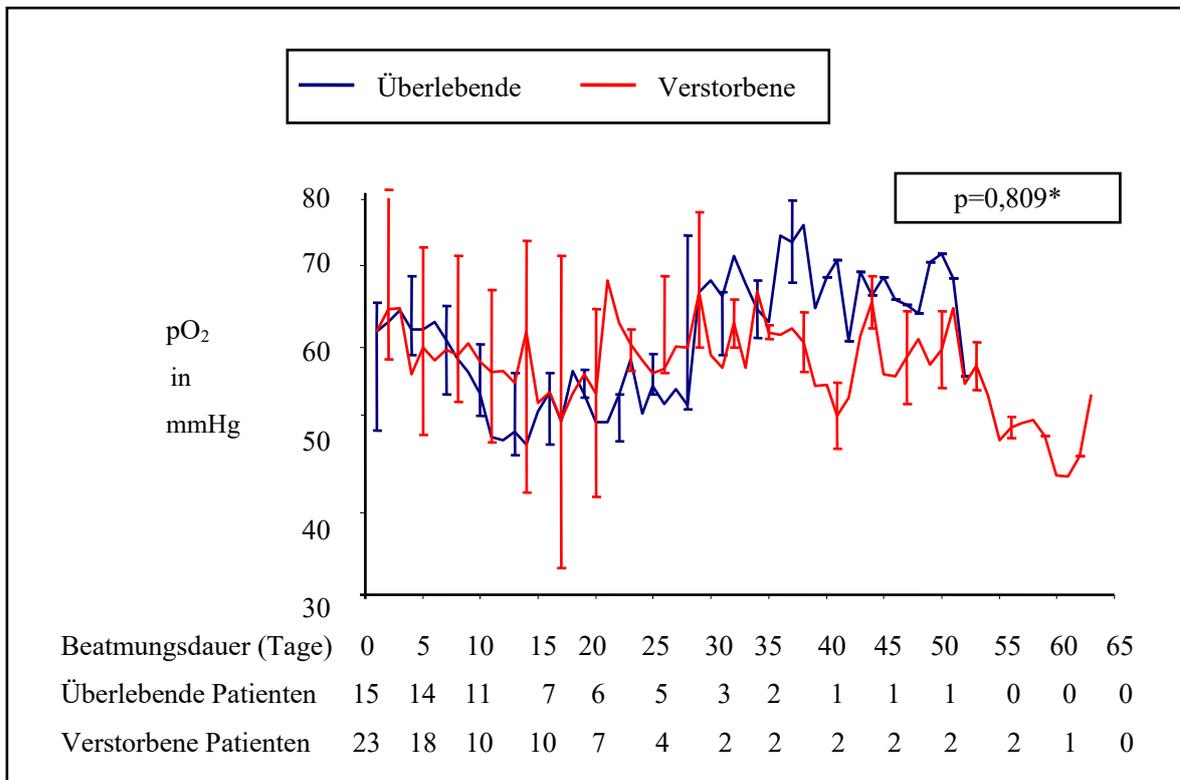


Abbildung 16: pO_2 - Verlauf der Subkohorte „Hyperkapnie“. Subkohorte „Hyperkapnie“: hyperkapnisch beatmete Kinder mit Immundefekt, onkologischer Grunderkrankung oder akute Phase der Stammzelltransplantation auf der PICU der Universitätsklinik Ulm von 08.11.2003-01.11.2010. Partielle Sauerstoffdruck (pO_2)-Werte in mmHg der Überlebenden (blaue Linie) und der Verstorbenen (rote Linie). Median, 1. und 3. Quartile sind gezeigt. *Mixed Model (repeated measures). Tabellarische Darstellung der Anzahl der jeweils lebenden und verstorbenen Patienten in Abhängigkeit zur Beatmungsdauer. PICU= pediatric intensive care unit.

Der Verlauf des partiellen Kohlendioxiddruck ($p\text{CO}_2$)- Wertes wird in Abbildung 17 gezeigt. Es kann der beabsichtigte Anstieg des $p\text{CO}_2$ auf hyperkapnische Werte gezeigt werden. Zwischen den Überlebenden und den Verstorbenen besteht hier kein signifikanter Unterschied, $p=0,21$.

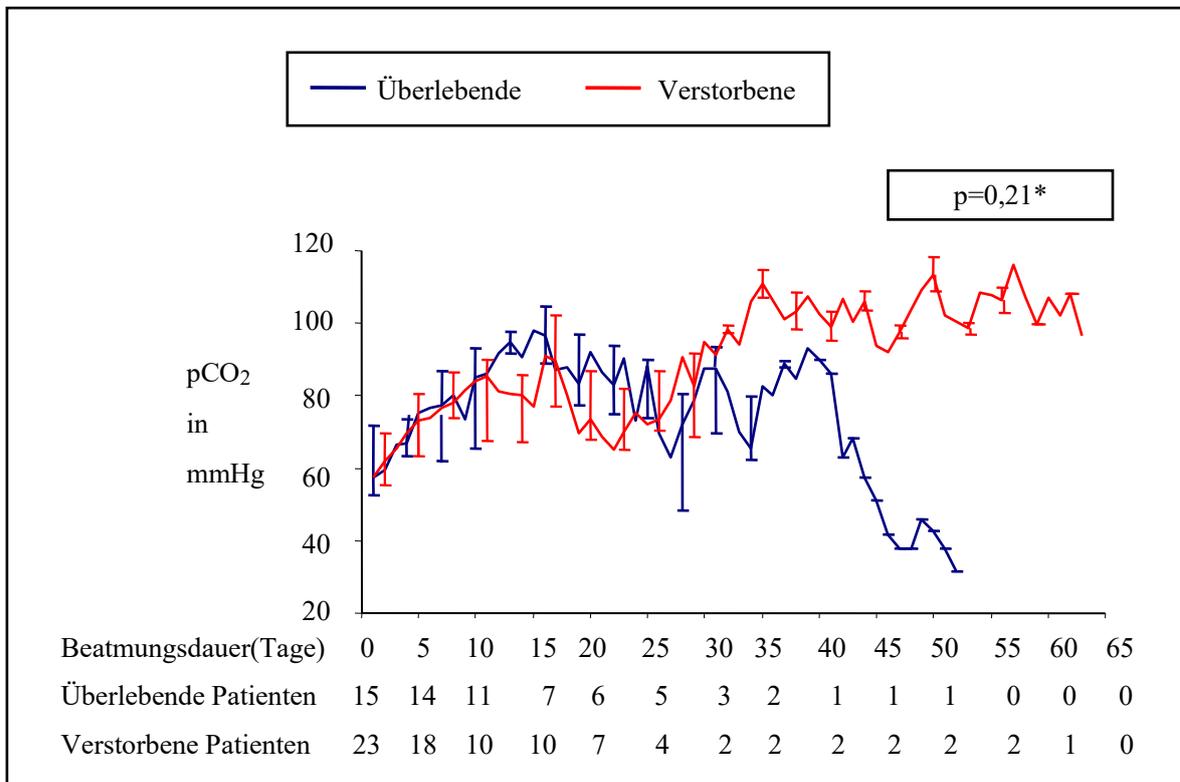


Abbildung 17: $p\text{CO}_2$ -Verlauf der Subkohorte „Hyperkapnie“ Subkohorte „Hyperkapnie“: hyperkapnisch beatmete Kinder mit Immundefekt, onkologischer Grunderkrankung oder akute Phase der Stammzelltransplantation auf der PICU der Universitätsklinik Ulm von 08.11.2003-01.11.2010. Partielle Kohlendioxiddruck ($p\text{CO}_2$)- Werte in mmHg der Überlebenden (blaue Linie) und der Verstorbenen (rote Linie). Median, 1. und 3. Quartile sind gezeigt. *Mixed Model (repeated measures). Tabellarische Darstellung der Anzahl der jeweils lebenden und verstorbenen Patienten in Abhängigkeit zur Beatmungsdauer. PICU= pediatric intensive care unit.

Abbildung 18 stellt den Verlauf des positiv inspiratorischen Druck (PIP)- Wertes der Verstorbenen und der Überlebenden der Subkohorte „Hyperkapnie“ im Vergleich dar. Es ist ein signifikanter Unterschied darstellbar, $p=0,0001$.

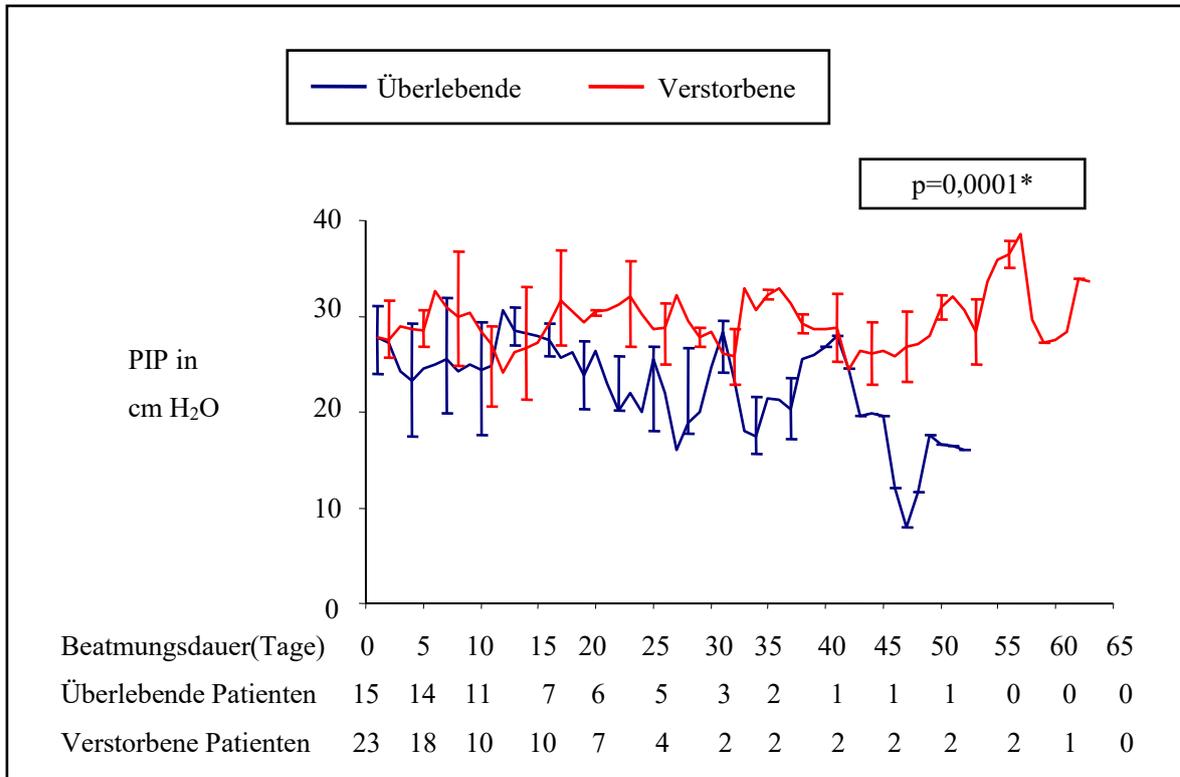


Abbildung 18: PIP- Verlauf der Subkohorte „Hyperkapnie“. Subkohorte „Hyperkapnie“: hyperkapnisch beatmete Kinder mit Immundefekt, onkologischer Grunderkrankung oder akute Phase der Stammzelltransplantation auf der PICU der Universitätsklinik Ulm von 08.11.2003-01.11.2010. Positiv inspiratorischer Druck (PIP)- Werte in $\text{cm H}_2\text{O}$ der Überlebenden (blaue Linie) und der Verstorbenen (rote Linie). Median, 1. und 3. Quartile sind gezeigt. *Mixed Model (repeated measures). Tabellarische Darstellung der Anzahl der jeweils lebenden und verstorbenen Patienten in Abhängigkeit zur Beatmungsdauer. PICU= pediatric intensive care unit.

In Abbildung 19 wird der Verlauf des positiv inspiratorischen Druck (PIP)- Wertes für die ersten 10 Tage der jeweiligen Überlebenden und Verstorbenen dargestellt und ist bereits hier signifikant verschieden, $p=0,0044$.

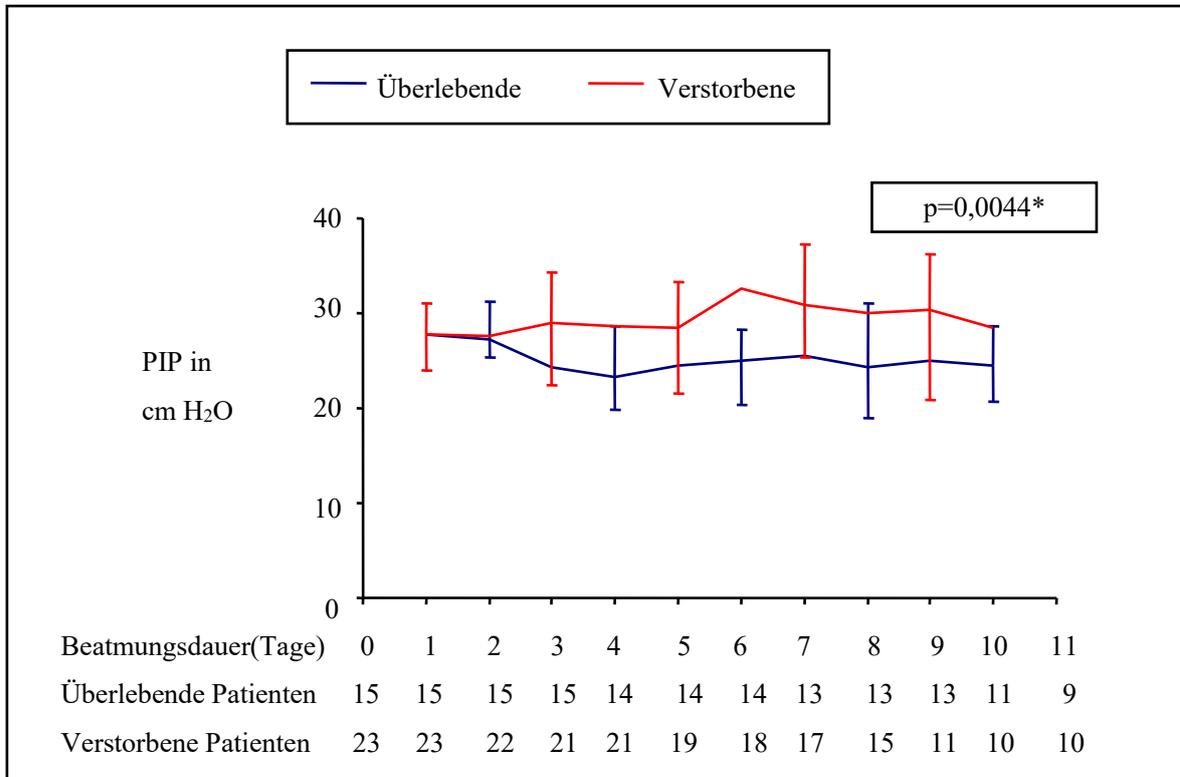


Abbildung 19: PIP- Verlauf der ersten 10 Tage der Subkohorte „Hyperkapnie“. Subkohorte „Hyperkapnie“: hyperkapnisch beatmete Kinder mit Immundefekt, onkologischer Grunderkrankung oder akute Phase der Stammzelltransplantation auf der PICU der Universitätsklinik Ulm von 08.11.2003-01.11.2010. Positiv inspiratorischer Druck (PIP)- Werte in $\text{cm H}_2\text{O}$ der Überlebenden (blaue Linie) und der Verstorbenen (rote Linie). Median, 1. und 3. Quartile sind gezeigt. *Mixed Model (repeated measures). Tabellarische Darstellung der Anzahl der jeweils lebenden und verstorbenen Patienten in Abhängigkeit zur Beatmungsdauer. PICU= pediatric intensive care unit.

Der Verlauf des inspiratorische Sauerstofffraktion (FiO_2)- Wertes für die beiden Gruppen der Verstorbenen und Überlebenden ist in Abbildung 20 dargestellt. Er ist signifikant verschieden, $p=0,0001$.

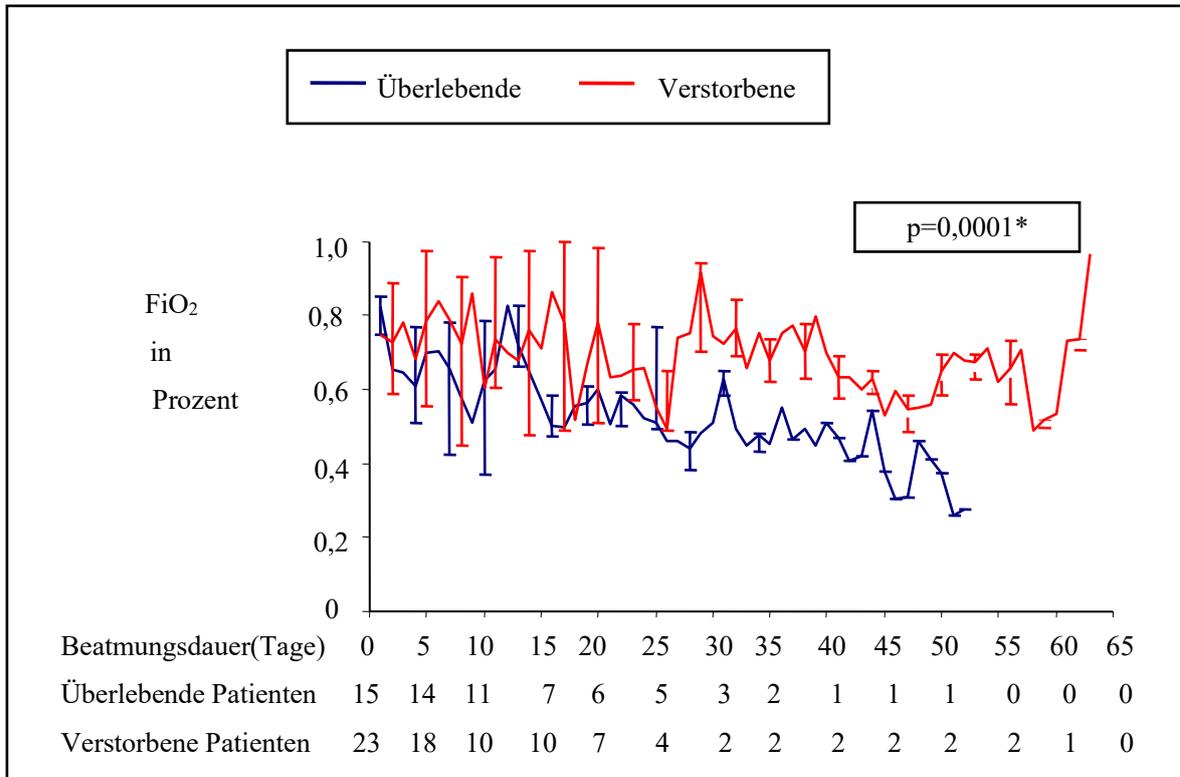


Abbildung 20: FiO_2 - Verlauf der Subkohorte „Hyperkapnie“. Subkohorte „Hyperkapnie“: hyperkapnisch beatmete Kinder mit Immundefekt, onkologischer Grunderkrankung oder akute Phase der Stammzelltransplantation auf der PICU der Universitätsklinik Ulm von 08.11.2003-01.11.2010. Inspiratorische Sauerstofffraktion (FiO_2)- Werte in Prozent der Überlebenden (blaue Linie) und der Verstorbenen (rote Linie). Median, 1. und 3. Quartile sind gezeigt. *Mixed Model (repeated measures). Tabellarische Darstellung der Anzahl der jeweils lebenden und verstorbenen Patienten in Abhängigkeit zur Beatmungsdauer. PICU= pediatric intensive care unit.

In Abbildung 21 ist die Beatmungsfrequenz der Überlebenden und der Verstorbenen der Subkohorte „Hyperkapnie“ dargestellt. Die Abbildung illustriert die Verwendung hoher Beatmungsfrequenzen. Es besteht kein signifikanter Unterschied zwischen den Überlebenden und den Verstorbenen, $p=0,4807$.

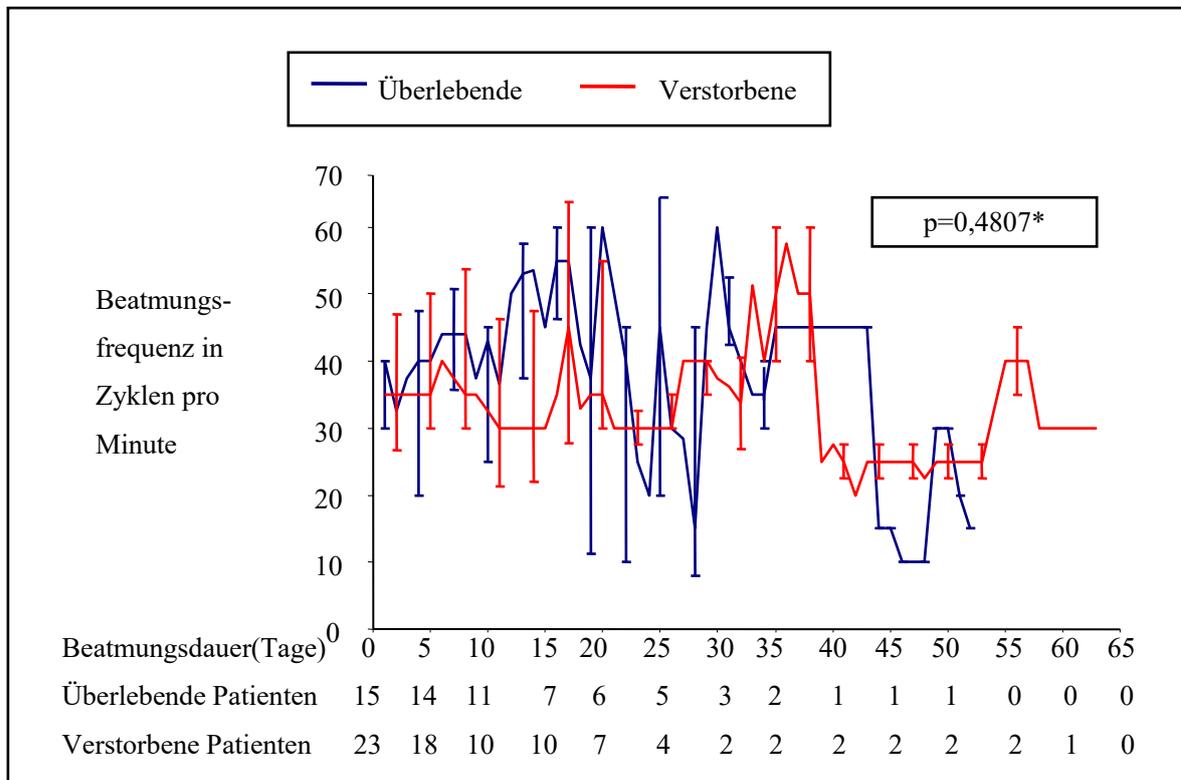


Abbildung 21: Beatmungsfrequenz- Verlauf der Subkohorte „Hyperkapnie“. Subkohorte „Hyperkapnie“: hyperkapnisch beatmete Kinder mit Immundefekt, onkologischer Grunderkrankung oder akute Phase der Stammzelltransplantation auf der PICU der Universitätsklinik Ulm von 08.11.2003-01.11.2010. Beatmungsfrequenzwerte in Zyklen pro Minute der Überlebenden (blaue Linie) und der Verstorbenen (rote Linie). Median, 1. und 3. Quartile sind gezeigt. *Mixed Model (repeated measures). Tabellarische Darstellung der Anzahl der jeweils lebenden und verstorbenen Patienten in Abhängigkeit zur Beatmungsdauer. PICU= pediatric intensive care unit.

In Abbildung 22 ist die Beatmungsfrequenz der ersten 10 Tage der Überlebenden und der Verstorbenen der Subkohorte „Hyperkapnie“ dargestellt. Wir fanden auch hier keinen signifikanten Unterschied im Verlauf zwischen den beiden, $p=0,41$.

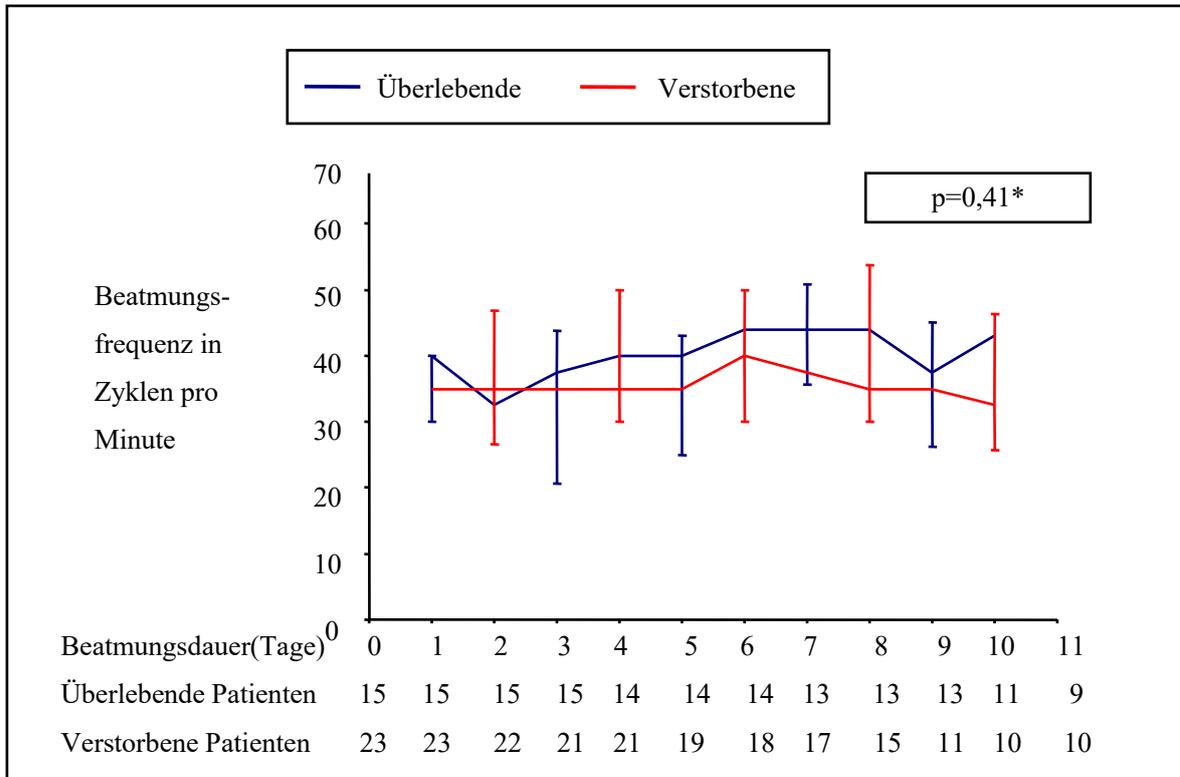


Abbildung 22: Beatmungsfrequenz- Verlauf der ersten 10 Tage der Subkohorte „Hyperkapnie“. Subkohorte „Hyperkapnie“: hyperkapnisch beatmete Kinder mit Immundefekt, onkologischer Grunderkrankung oder akute Phase der Stammzelltransplantation auf der PICU der Universitätsklinik Ulm von 08.11.2003-01.11.2010. Beatmungsfrequenzwerte in Zyklen pro Minute der Überlebenden (blaue Linie) und der Verstorbenen (rote Linie). Median, 1. und 3. Quartile sind gezeigt. *Mixed Model (repeated measures). Tabellarische Darstellung der Anzahl der jeweils lebenden und verstorbenen Patienten in Abhängigkeit zur Beatmungsdauer. PICU= pediatric intensive care unit.

3.3.5. Komplikationen während der Beatmungszeit

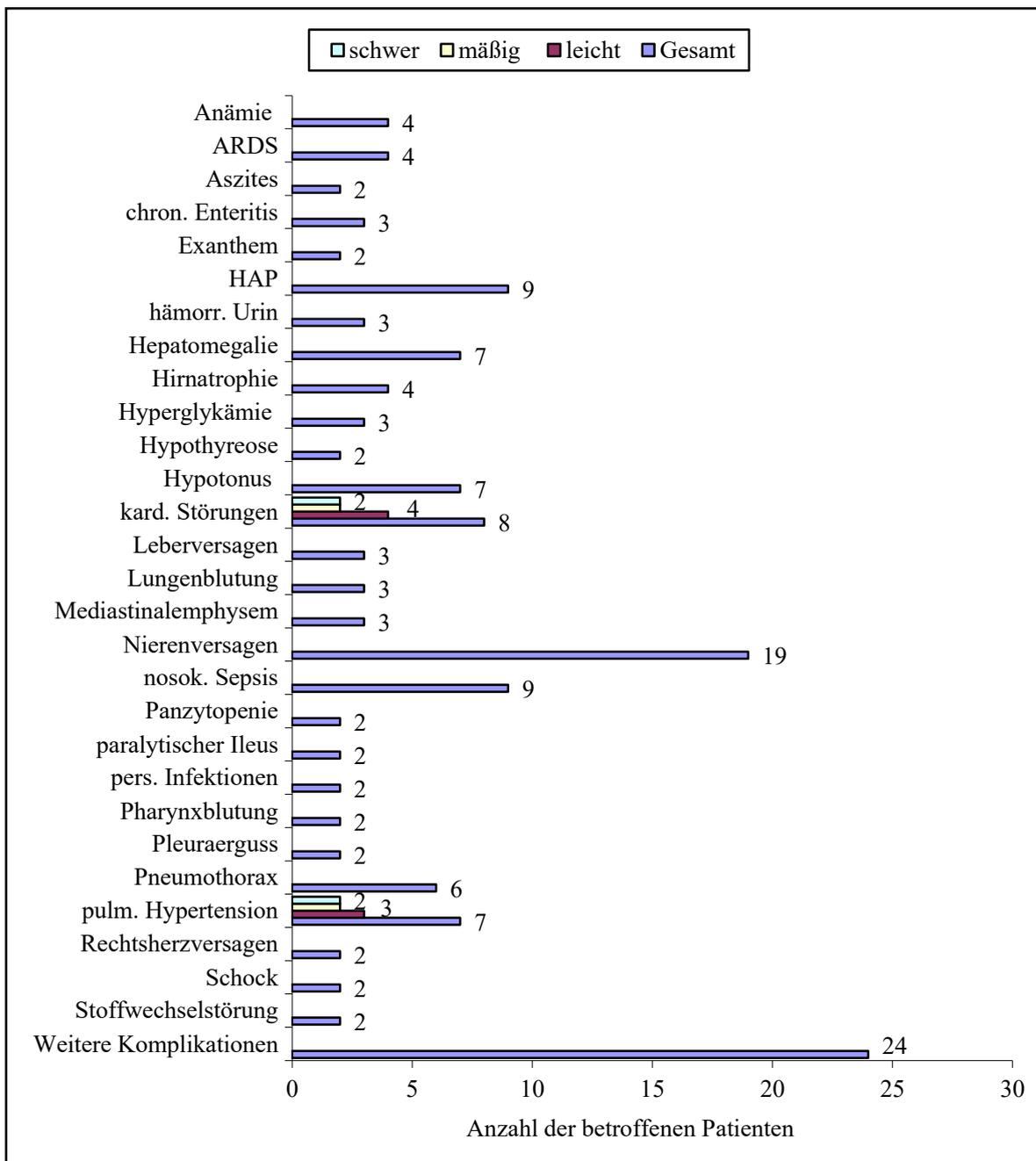


Abbildung 23: Komplikationen während der Beatmungszeit bei der Subkohorte „Hyperkapnie“. Subkohorte „Hyperkapnie“: hyperkapnisch beatmete Kindern mit Immundefekt, onkologischer Grunderkrankung oder akute Phase der Stammzelltransplantation der PICU der Universitätsklinik Ulm von 08.11.2003-01.11.2010). Anzahl der Patienten, die von der jeweiligen Komplikation während der Beatmungszeit betroffen sind. Kardiale Kontraktilitätsstörung und pulmonale Hypertension sind in Schweregrade (leicht, mäßig, schwer) eingeteilt. ARDS= acute respiratory distress syndrome, HAP= hospital aquired pneumonia, chron. Enteritis= chronische Enteritis, hämorr. Urin= hämorrhagischer Urin, kard. Störungen= kardiale Kontraktilitätsstörungen, nosok. Sepsis= nosokomiale Sepsis, PICU= pediatric intensive care unit.

Während der Beatmungszeit traten verschiedene Komplikationen auf, die in Abbildung 23 dargestellt werden. Die häufigste Komplikation war das Nierenversagen.

3.3.6. Langzeit-Outcome der Überlebenden der Subkohorte „Hyperkapnie“

Das Outcome der 15 überlebenden Kinder wird in Tabelle 11 aufgezeigt. Der Schweregrad der Beeinträchtigung der überlebenden Kinder wurde in 4 Schweregrade eingeteilt und ist dargestellt (vgl. 2.4.7.). Einige Kinder verstarben im Verlauf unabhängig vom Intensiv-aufenthalt. Tabelle 11 stellt außerdem die Dauer nach Entlassung von der PICU des Universitätsklinikums Ulm bis zum Versterben dar. 9 der 15 Kinder leben zum Endpunkt des Beobachtungszeitraumes im Januar 2012.

Tabelle 11: klinisches Outcome der Überlebenden der Subkohorte „Hyperkapnie“

Dargestellt ist das klinische Outcome der Überlebenden der Subkohorte „Hyperkapnie“. Subkohorte „Hyperkapnie“: hyperkapnisch beatmete Kinder mit Immundefekt, onkologischer Grunderkrankung oder akute Phase der Stammzelltransplantation der PICU der Universitätsklinik Ulm von November 2003-November 2010. Erhebungszeitpunkt: Januar 2012. Tabelle 11 zeigt neben den neurologischen, pulmonalen sowie sonstigen Defiziten die Schweregrade der Beeinträchtigung der Überlebenden der Subkohorte „Hyperkapnie“ an, sowie welche Schulart die Kinder besuchen können. Des Weiteren zeigt Tabelle 11 in den betroffenen Fällen die Dauer zwischen Entlassung und Tod. art. = arterielle, chron. = chronische, d= Tage, EBV= Epstein Barr- Virus, HZV= Herpes Zoster- Virus, LKGS=Lippenkiefergaumenspalte, Mitralinsuff.=Mitralklappeninsuffizienz, n.a. = nicht anwendbar, n.d. = nicht dokumentiert, PICU= pediatric intensive care unit, Z.n. = Zustand nach.

Pat- ient- nr.:	Neurologische/ pul- monale Defizite	Sonstige Beeinträch- tigung	Dauer zwischen Auf- enthalt und Tod (d)	Beeinträchti- gungsgrad	Schule
1	Restriktive Ventilationsstörung	Keine	n.a.	2	Sonderschule
4	Restriktive Einschränkung, 24h-Sauerstoffbedarf	CMV-Reaktivierung, Immunsuppression	95	4	n.a.
5	Fulminante Pneumonie mit passagerem Pneumo-Mediastinum	Erythrodermie, Sensibilitätsstörungen, Hepatopathie, Nierenversagen, Thrombopenie	412	4	n.a.
6	Keine	Hypogonadismus, HZV-Infektion gluteal, Z.n. Splenektomie	n.a.	2	Behinder- tenwerk- statt, Sonder- schule
8	Respiratorisches Ver- sagen	Sepsis, Exitus letalis in Hannover	6	4	n.a.
10	Keine	Nahtsynostose, operativ behoben	n.a.	0	Regelschule
12	Ateminsuffizienz	Keine	210	4	n.a.
19	Keine	Mitralinsuff.	n.a.	0	Regelschule
21	chron Bronchiolitis bei GvHD der Lunge, Aspirations-pneumonie, Tagsüber O2-Brille	chron. GvHD der Haut und Leber, Krampfanfälle unklarer Ursache, art. Hypertonie, EBV-Lymphom	1229	4	n.d.
22	stabil unter Inhalati- onstherapie	Hemiparese rechts, Dermatomykose, intrakranielle Läsionen, Minderwuchs	n.a.	3	n.d.
24	Rez. Bronchitiden mit kombinierter Ventilationsstörung, beginnende chron. Lungenerkrankung	Exanthem, Gastroenteritis, Krampfleiden	n.a.	3	n.d.
27	Keine	Keine	n.a.	0	Regelschule
30	Keine	Mikrocephalie, normale nonverbale Intelligenz, Sprachentwicklungsstörung	n.a.	3	n.d.
34	rez. Aspirations- pneumonien	GERD, Dystrophie, LKGS	4	4	n.a.
38	Keine	Keine	n.a.	0	Regelschule

4. Diskussion

4.1. Vergleich der Interventionskohorte und der historischen Kontrollgruppe

Um den Benefit von Beatmung mit Inkaufnahme von ausgeprägter Hyperkapnie bei Kindern mit Immundefekt, onkologischer Grunderkrankung oder bei Zustand nach Stammzelltransplantation (SZT) zu charakterisieren, wurde in dieser Arbeit das Outcome einer Interventionskohorte (n=101, Zeitraum 08.11.2003-01.11.2010) von Patienten der pädiatrischen Intensivstation der Universitätsklinik Ulm mit einer historischen Kontrollkohorte (n=101, Zeitraum 01.11.1996-07.11.2003) vor Einführen dieses Konzeptes verglichen. Sowohl in der gesamten Kohorte aller Intensivpatienten, als auch in der Gruppe aller Beatmeten konnte eine Senkung bzw. eine signifikante Senkung der Mortalität nachgewiesen werden.

In ähnlicher Weise war die Anwendung von permissiver Hyperkapnie in Studien an erwachsenen Patienten mit einer Reduktion der Mortalität assoziiert[1]. Außerdem konnten einige Studien bei pädiatrischen Patienten eine Abnahme der Mortalität bei Anwendung von permissiver Hyperkapnie nachweisen. Dieses zum Beispiel in der Studie von Kache et al. aus Los Angeles [43] sowie die Studie von Chima et al aus Cincinnati[15]. Beide Studien untersuchten, ähnlich wie unsere Studie, Kinder nach SZT nach Aufnahme auf die pädiatrische Intensivstation.

Neben der Reduktion der Mortalität beobachteten Chima et al. [15] eine kürzere Aufenthaltsdauer bei Anwendung von permissiver Hyperkapnie. Ähnliche Beobachtungen wurden bei der Konferenz des ARDS Networks von 2000 mitgeteilt [1]. Wir konnten in unserer Arbeit keine Verkürzung der Aufenthaltsdauer nachweisen. Vielmehr fanden wir sogar eine längere Aufenthaltsdauer bei den Patienten der Interventionskohorte (vgl. Abb. 2) sowie eine signifikant längere Beatmungsdauer (vgl. Abb.4). Dies scheint vor allem durch die niedrigere Früh-Mortalität in der Interventionskohorte bedingt: Patienten, die unter Inkaufnahme von Hyperkapnie lungenprotektiv beatmet wurden, überlebten häufiger bzw. verstarben erst nach längeren Beatmungszeiten.

Eine Möglichkeit für Bias besteht in der Tatsache, dass im Studienzeitraum die Intubationsgrenzen für diese Patienten gesenkt wurden. Dies beruhte auf der Erkenntnis, dass bei sehr hohen Schwellen für Intubation und Beatmung und damit fortgeschrittener Erkrankung die

Intubation selbst den Patienten zu stark gefährden kann [88]. Diese Veränderung des Vorgehens hätte dazu führen können, dass die invasiv beatmeten Patienten der Interventionskohorte weniger lungenkrank gewesen sein könnten. Das Gegenteil scheint jedoch der Fall zu sein: pO_2/FiO_2 , pH, pCO_2 und PEEP zeigen in der Interventionsgruppe (permissive Hyperkapnie) eine schwerere Gasaustauschstörung an, als in der historischen Kontrollgruppe. Der PRISM III Score als Maß für die Schwere der Erkrankung war gleich in den beiden Kohorten. Ein Bias aufgrund veränderter Intubationsschwellen erscheint damit sehr unwahrscheinlich.

Schwierig auszuschließen, ist Bias, der aus Veränderungen der Standardtherapie über die Zeit unabhängig von der Beatmungstherapie auftritt. Als Beispiel sei hier die Veränderungen in der antiinfektiösen Therapie oder der Konditionierung vor der Stammzelltransplantation genannt. Wir erwarteten jedoch, dass solche Effekte insbesondere bei Patienten, die länger beatmet waren, also bei den respiratorisch kränksten Patienten am wenigsten relevant sind. D.h. bei diesen mag die Beatmung als stark prognoseentscheidend angesehen werden. Folglich wurden die Patienten, die länger als 5 Tage beatmet wurden, zusätzlich separat analysiert (vgl. Abb. 5 & 6.). Hier fanden wir in der Interventionsgruppe, verglichen mit der historischen Kohorte einen Trend in Richtung geringere Mortalität. Aufgrund der kleineren Fallzahl erreichte dies aber keine Signifikanz mehr. Trotzdem interpretieren wir dieses Ergebnis so, dass ein Benefit einer hyperkapnischen Beatmung auch für diese Patienten durchaus möglich sein könnte.

Tatsächlich scheint sich die Prognose des beatmeten onkologischen Patienten auch in den letzten Jahren nicht nachhaltig verändert zu haben. Während das Outcome bei jeder Art von Intensivtherapie in dieser Patientengruppe besser geworden ist [16, 101], konnte für die Gruppe der Beatmeten dies nicht gezeigt werden [101]. Man könnte hieraus schlussfolgern, dass die Reduktion der Mortalität in unserer Studie tatsächlich durch die Lungenprotektion mit Beatmung unter Inkaufnahme von Hyperkapnie kausal verknüpft ist.

Nebenbei erscheint uns wichtig festzustellen, dass einzelne Patienten auch nach sehr langen Beatmungszeiten von >28d überlebten und erfolgreich extubiert werden konnten[59]. Diese Beobachtung hat sicherlich Implikationen für die Einschätzung, ob auch so lang dauernde Intensivtherapien dem Patient zugemutet werden dürfen.

4.2. Verlauf und Outcome Subkohorte „Hyperkapnie“

Neben dem Vergleich der Interventionskohorte und der historischen Kontrollgruppe wurde auch der Verlauf und das Outcome der Kinder, die mit Akzeptieren sehr hoher CO₂ Werte beatmet wurden (n=38), im Detail analysiert. Ziele waren hier das Erfassen des exakten klinischen Verlaufs, der Komplikationen, der Mortalität und der Kurz- und Langzeitmorbidity der Überlebenden.

Die Sterblichkeit beim ARDS des Erwachsenen beträgt bis zu 90%, wie von der American-European Consensus Conference (AECC) on ARDS beschrieben[7], in anderen Studien aber nur bis 10%. Die mitunter großen Unterschiede in der Mortalität des ARDS werden durch die Vielfalt an Ätiologien, die dem ARDS zugrunde liegen, erklärt. Eine onkologische Grunderkrankung oder die SZT ist ein hoher Risikofaktor für eine adverse Outcome [7].

Wir beobachteten in dieser Subgruppe unserer Patienten mit Immunsuppression und Notwendigkeit für hyperkapnische Beatmung eine Mortalität von 60,5%. Betrachtet man nur die Kinder nach SZT (n=23), so beträgt die Mortalität 52,2%. Zum Vergleich mit anderen Zentren kann die Metaanalyse von Van Gestel et al. von 2008 herangezogen werden, die auf der Basis von 23 Kohortenstudien erstellt wurde[101]. Für die Patienten nach SZT betrug die Mortalität im Mittel 60% [101]. Wurden die Kinder invasiv beatmet, stieg die Mortalität auf 71% [101]. Eine aktuellere Arbeit aus Cincinatti findet eine Mortalität 61%[15]. Die Mortalität in unserer Kohorte der hyperkapnisch Beatmeten, d.h. der kränksten, der beatmeten Intensivpatienten war im Vergleich also eher niedriger.

Untersuchungen von Rubenfeld et al. finden eine Assoziation von Alter und Mortalität bei Patienten nach SZT[84]. Er beobachtete eine Mortalität von invasiv beatmeten Erwachsenen mit Zustand nach SZT von 87% [87]. Sie ist damit höher als in unserer Studie und könnte so interpretiert werden, dass die Mortalität bei ARDS/SZT mit zunehmendem Alter steigt[84]. In unserer Kohorte konnte jedoch kein Zusammenhang zwischen dem Alter der Kinder und der Mortalität nachgewiesen werden.

Betrachtet man isoliert die Kinder der Subkohorte „Hyperkapnie“, die keine SZT erhalten haben (n=15, vgl. auch Tabelle 7), so überlebten nur 26,7% (4/15). Dies überrascht und steht im Gegensatz zu ähnlichen Untersuchungen. Zum Beispiel fanden Bindl et al. eine Mortalität von 80% bei Stammzelltransplantierten im Gegensatz zu 45% bei Patienten ohne SZT[8].

Als Ursache hierfür nannten sie die infektiologische Komplikationen bei den Stammzell-transplantierten mit sehr ausgeprägter Immunsuppression[7]. Ähnlich findet auch Tamburro et al. eine höhere Mortalität von 55% bei Kindern nach SZT im Fall von invasiver Beatmung im Vergleich zu 25% bei Kindern mit onkologischer Grunderkrankung ohne SZT [95].

Möglicherweise sind unsere Ergebnisse durch die relativ niedrige Fallzahl in der Gruppe ohne SZT (n=15) zu erklären, wodurch ein möglicher Bias entsteht. Eine weitere Ursache könnte in der besonderen Schwere der Grunderkrankungen und der fortgeschrittenen Morbidität bei Aufnahme auf die PICU in der Gruppe der Patienten ohne SZT liegen (vgl. Abb. 9-13). Das Behandlungsprinzip der Ulmer Klinik war Patienten mit onkologischer Grunderkrankung nur wenn unbedingt notwendig und sehr spät auf die Intensivstation zu verlegen.

Für Studien und klinischen Alltag ist es notwendig den Schweregrad der Erkrankungen und den Zustand des Patienten standardisiert frühzeitig zu erfassen [59]. Als Hilfsmittel hierfür wurde der PRISM III- 24h Score entwickelt, der auf manchen Intensivstationen bei Aufnahme aller Patienten bestimmt wird. Er wurden bei allen Beatmeten dieser Studie zum Zeitpunkt der Intubation berechnet und erlaubt die standardisierte Feststellung der Schwere der Erkrankung zum Intubationszeitpunkt, was Voraussetzung war, um die Gruppen der Studie zu vergleichen zu können.

In unserer Analyse diskriminiert der PRISM III- 24h Score die Gruppe der Überlebenden und Verstorbenen der Subkohorte „Hyperkapnie“ signifikant. Genauso auch der PELOD Score, der ein Maß für die Organdysfunktion über die Dauer des Intensivaufenthaltes ist. Erwartungsgemäß hatten Kinder die im Verlauf des Intensivaufenthaltes verstarben höhere PRISM III-24h und PELOD Scores , ähnlich wie z.B. in den Untersuchungen von Heying et al. vorbeschrieben [42].

Andere frühe prädiktive Marker für späteres Versterben könnten Blutgaswerte oder andere Blutwerte sein. Bei der Analyse der Blutgase (vgl. auch Tabelle 9& 10), die bis spätestens zwei Stunden nach Intubation bestimmt wurden, und Blutwerte fanden sich aber nur geringe Unterschiede in wenigen Werten: Die Blutgase waren nicht signifikant unterschiedlich. Demgegenüber war die Leukozytenzahl bei den Verstorbenen signifikant niedriger (p=0,021). Für die Aspartat Amino Transferase fand sich ein Trend zu höheren Werten bei den Verstorbenen (p=0,1). Ebenfalls ein Trend zu höheren Werten konnten bei dem Gesamtbilirubin (p=0,064) sowie bei den Kreatininwerten (p=0,195) festgestellt werden.

Diese Beobachtungen können folgendermaßen in Zusammenhang gebracht werden: Bei 10,5% der Kinder (4/38) bestand der Verdacht auf eine VOD der Leber. Alle betroffenen Kinder verstarben. Diese besonders nach SZT gefürchtete Komplikation ist wie in der Literatur beschrieben [89] mit einer erheblichen Mortalität assoziiert.

Hyperbilirubinämie assoziiert mit akutem Leberversagen kann dem ARDS vorausgehen [19, 34, 62]. Bei der Subkohorte „Hyperkapnie“ trat bei 7,9% ein Leberversagen ein und bei 18,4% der Patienten eine Hepatomegalie auf. Eine Hepatopathie könnte die Entstehung eines Multiorganversagen (MOV) begünstigen und damit eine Assoziation mit der erhöhten Mortalität haben [19, 42, 62, 86]. Tatsächlich war als Todesursache bei den Kindern der Subkohorte „Hyperkapnie“ in 21,7% der Fälle ein MOV angenommen worden (Abb.7). In der Tat ist das Multiorganversagen die häufigste Todesursache bei ARDS[36].

Weiterhin bestand in der Gruppe der Verstorbenen eine signifikant geringere Leukozytenzahlen. Leukozytopenie begünstigt das Auftreten von Infektionen. Der Zusammenhang zwischen Leukopenie und negative Outcome ist bisher jedoch kaum belegt[100]. In unserer Studie war der Nachweis von Infektionserregern nicht mit Überleben oder Versterben assoziiert.

Differentielle Effekte von hyperkapnischer Azidose, d.h. sowohl positive als auch nachteilige sind in Tiermodellen beschrieben [16, 63]. Zum Beispiel attenuiert hyperkapnische Azidose die LPS induzierte NFkappaB Aktivierung [94] und moduliert damit die Immunantwort auf Noxen. In manchen Modellen führte dies zur Besserung des Lungenschadens [17, 18]. Andererseits kann es auch die bakterielle Last erhöhen [71] und damit die Prognose verschlechtern. Es ist zu spekulieren, dass eine zusätzliche immunmodulierende Wirkung der hyperkapnischen Azidose in unserem Patientengut nicht so relevant sein könnte, da ja bereits eine erhebliche Immunschwäche vieler Patienten aufgrund der Grunderkrankung besteht [49] und die Patienten deshalb auch immer breit antimikrobiell behandelt sind. Andererseits beobachteten wir nosokomiale Septitiden bei 9 von 38 Patienten. Ein negativer Effekt der hyperkapnischen Azidose auf die Rate an nosokomialen Infektionen erscheint damit durchaus auch möglich.

Nach Intubation wurde bei allen Kindern der Subkohorte „Hyperkapnie“ eine Echokardiographie durchgeführt. In dieser zeigte sich bei 10,5% (4/38) eine kardiale Kontraktilitätsstörung, von welchen 2 (50%) verstarben. Dies ist besonders relevant, da es unter hyperkapnischer Azidose zur Erhöhung des pulmonalen Widerstand oder Blutdruck kommen kann [15],

was ein Rechtsherzversagen begünstigen könnte. Arbeiten zum ARDS belegen aber, dass dieses oft reversibel ist [104].

Wir beobachteten in 18,4% (7/38) der Fälle während hyperkapnischer Beatmung eine pulmonale Hypertension. Alle Kinder verstarben im Verlauf. Leider bleibt es ohne normokapnische Vergleichsgruppe unsicher, inwieweit diese Fälle der Lungenerkrankung oder der Beatmung mit Zulassen von hyperkapnischer Azidose geschuldet sind.

Bei 8 Kindern der Hyperkapniegruppe (21,0%) traten neue linksventrikuläre Kontraktilitätsstörungen auf. Davon vier leichte und jeweils zwei von mäßigem und starkem Schweregrad. Es überlebten jeweils einer mit leichter und einer mit mäßiger Kontraktilitätsstörung. Alte Tierversuche legen negative Effekte von extremer hyperkapnischer Azidose auf die kardiale Funktion nahe. Klinisch konnten diese Effekte jedoch nicht beobachtet werden bzw. sie waren klinisch nicht relevant [15]. Regelmäßige echokardiographische Kontrollen sollten also Teil eines Managements mit permissiver Hyperkapnie sein.

Die häufigste Komplikation während der hyperkapnischen Beatmung war das Nierenversagen mit 50% (19/38). Ein akutes Nierenversagen ist eine häufige Komplikation von Intensivtherapie, insbesondere im Rahmen einer Sepsis. Die Ursache ist oft multifaktoriell. Es ist unsicher, inwieweit hyperkapnische Azidose Effekte auf die Nierenfunktion hat. Vorstellbar wäre, dass die verminderte renale Durchblutung unter hyperkapnischer Azidose dieses begünstigen könnte[52]. Bei Fehlen einer Kontrollgruppe bleibt der Einfluss der extremen Hyperkapnie auf die Nierenfunktion in dieser Kohorte unsicher.

Eine weitere theoretisch zu befürchtende Komplikation von lang andauernder hyperkapnischer Azidose sind Hirnödeme bzw. Hirnblutungen aufgrund der gesteigerten Hirnperfusion [93]. Aufgrund der negativen Effekte gilt z.B. Hirndruck auch als Kontraindikation für iatrogene Hyperkapnie. In unserer Studie konnte kein negativer Effekt auf das zentrale Nervensystem beobachtet werden. Eine Hirnblutung oder andere zerebrale Ereignisse, wie von einigen anderen Autoren nach Hyperkapnie beschrieben, konnte nicht beobachtet werden [27, 48].

Im Langzeitoutcome gab es Patienten mit bleibender mentaler Einschränkung, aber auch neurologisch intakt Überlebende. Nach Überleben eines ARDS ist unabhängig von der Hyperkapnie eine relativ hohe Morbidität bekannt [44, 45, 64, 106]. Die beobachteten Fälle von Hirnatrophie bei 10,5% (4/38) der Kinder in unserer Kohorte waren bereits bei Intubation

bestehend. Die Beobachtung, dass permissive Hyperkapnie zerebral relativ gut vertragen wird, deckt sich mit Beobachtungen bei akuter sehr hoher Hyperkapnie bei Asthma[61].

Das Konzept lungenprotektiver Beatmung beinhaltet die Verwendung niedriger Tidalvolumina, Spitzendrücke und Beatmung mit hohen Frequenzen [73]. Leider wurde in den Akten die verwendeten Tidalvolumina nicht oder nur unzureichend dokumentiert. Die detaillierte Analyse der Spitzendrücke zeigt jedoch, dass im Median Spitzendrücke unter 30 cm H₂O bei den später Überlebenden verwendet wurden. Diese lagen für die Überlebenden im Median 7,4 cm H₂O unter den Drücken der Verstorbenen und es fand sich hier ein signifikanter Unterschied (Abb. 18), der bereits in den ersten zehn Tage bestand (Abb. 19). Ebenso sind sehr hohe Beatmungsfrequenzen verwendet worden, so dass von einer stark lungenprotektiven Beatmung ausgegangen werden kann. Die detaillierte Analyse der pCO₂ zeigt, dass als Folge dieses Beatmungsregimes im Median innerhalb weniger Tage pCO₂ Werte von fast 100 mm Hg akzeptiert wurden (Abb. 17). Es kam jedoch im Median nicht wie erwartet zur ausgeprägten Azidose. Vielmehr kompensieren die Patienten fast zeitlich metabolisch die respiratorische Azidose, was sich am Anstieg des Base Excess und in der Folge nur geringfügig veränderten pH zeigt. Bei beiden Werten zeigt sich ein signifikanter Unterschied mit höheren Werten, somit ausgeprägterem Ausgleich, in der Gruppe der Überlebenden (Abb. 14&15). Desweiteren zeigte sich bei den Verstorbenen eine signifikant höhere inspiratorische Sauerstofffraktion (Abb. 20). Im Verlauf der Beatmungszeit entfernen sich erwartungsgemäß die Parameter der Beatmung und die Blutgase der Überlebenden und Verstorbenen immer weiter voneinander.

4.3. Methodenkritik und limitierende Faktoren der Arbeit

Die wichtigste Limitation dieser Studie ist ihr retrospektiver Charakter. Da die Patienten nicht nach einem festen Protokoll behandelt wurden, das zeitnah prospektiv überprüft wurde, besteht eine gewisse Inhomogenität in den Behandlungsabläufen. Genannt sei hier, dass der pCO₂-Zielbereich nicht bei allen Patienten gleichermaßen schnell angehoben wurde. Einzelne untersuchte Parameter unserer Analyse waren aus den jeweiligen Kurven nicht zu erheben, was zu kleineren Datenlücken führte. Andere Parameter von Interesse wie z.B. das Tidalvolumen waren gar nicht zu erheben. Deshalb werden retrospektive Arbeiten nie als beweisend angenommen. Vielmehr steht die Generierung von Hypothesen im Vordergrund.

Die wichtigste Hypothese dieser Arbeit ist, dass die Beatmung mit Zulassen von selbst extremer Hyperkapnie ohne relevante Nebenwirkungen durchgeführt werden kann und zu einer Reduktion der Mortalität führt.

Um die Wirksamkeit einer Therapie zu überprüfen, ist eine randomisierte Studie optimal. Hier wird aus einer Kohorte von Patienten mit ähnlichen Eingangskriterien eine Gruppe mit der neuen Therapie behandelt und die andere Gruppe nicht. Dies lässt gewisse Rückschlüsse auf den Einfluss der jeweiligen Therapie zu. In dieser Studie wurde die Behandlungskohorte mit einer historischen Kohorte verglichen, was die Quelle für verschiedene Fehler sein kann.

Über die Zeit kann sich die Indikation für Beatmung verändert haben. Tatsächlich wurden während der verschiedenen Zeiträume der Studie die Schwellen zur Intubation/Beatmung der Patienten abgesenkt. Theoretisch wäre zu erwarten, dass in der Interventionskohorte häufiger Patienten beatmet wurden, die aber etwas weniger krank waren. Durch den Vergleich zum Zeitpunkt der Intubation mit dem PRISM III Score konnte jedoch das Gegenteil gezeigt werden. Zum Zeitpunkt der Intubation waren die Patienten in der Interventionskohorte sogar eher kränker, d.h. der PRISM III Score wengleich ohne Signifikanz etwas höher. Auch die Blutgase nach der Intubation weisen auf eine eher etwas stärkere Gasaustauschstörung in der Interventionsgruppe hin. Bias durch veränderte Kriterien für Beatmung erscheint damit unwahrscheinlich.

Dank medizinischen Fortschritts haben sich die Therapien und somit auch das Outcome bei Immundefekt, onkologischen Grunderkrankungen sowie bei Zustand nach Stammzelltransplantation verbessert[15]. Zu nennen wären hier z.B. die neuen Konditionierungsschemata und die Verwendung anderer neuerer Antiinfektiva. Dies mag dazu führen, dass das Risiko für Versterben in der Interventionskohorte niedriger war, als in der historischen Kohorte unabhängig von der anderen Beatmungsstrategie mit permissiver Hyperkapnie. Demgegenüber konnte van Gestel in seiner Metaanalyse zeigen, dass sich zwar tatsächlich die Prognose der Patienten nach SZT, die auf die Intensivstation aufgenommen wurden gebessert hat [101]. Für die Gruppe der Beatmeten fand sich aber auch über längere Zeiträume keine nachhaltige Verbesserung der Prognose. Bias durch die verschiedenen Behandlungszeiträume ist als möglich zu erachten, inwieweit er die Ergebnisse dieser Studie beeinflusst hat, ist aber unklar.

Eine weitere Limitation dieser Studie ist, dass die wenigen überlebenden Patienten nicht standardisiert nachuntersucht wurden. Wünschenswert wären standardisierte Untersuchungen der Organsysteme bzw. des neurologischen und kognitiven Outcomes. Da die Patienten aus sehr entfernten Teilen Deutschlands kommen und mitunter nur noch sehr selten in die Universitätsklinik nach Ulm kommen, wurde jedoch darauf verzichtet. Die Belastung des einzelnen Patienten durch eine solche Untersuchung wäre groß, die Aussagen, die durch die sehr kleine Anzahl der Patienten gemacht werden könnten, wären demgegenüber ohnehin limitiert. Wir hatten uns deshalb dagegen entschieden, die Patienten erneut ein zu bestellen und erhoben nur deskriptiv Daten über die Patienten aus der Dokumentation beim letzten Patientenkontakt.

Zur Beurteilung des Gasaustausch ist neben der arteriellen Sauerstoffsättigung auch der arterielle pO_2 wichtig. Aufgrund der Belastung durch eine arterielle Blutentnahme wurde aber häufig im klinischen Alltag auf die arterielle Blutentnahme verzichtet. Die invasive Blutdruckmessung durch Anlage eines arteriellen Zugangs wurde oft erst nach der Intubation realisiert. Als Surrogatparameter wurden in unserer Studie oft kapilläre oder venöse Blutentnahmen benutzt was Grund für Bias sein könnte. Während der pO_2 von kapillären Blutgasen und der arterielle pO_2 mäßig korreliert, ist der pO_2 einer venösen Blutentnahme sehr verschieden von einer arteriellen [39]. Es gingen deshalb in die Analyse der pO_2 Werte allein arterielle und kapilläre Werte ein. Angegeben wurde außerdem die pulsoxymetrisch gemessene Sauerstoffsättigung (SpO_2), die bei pädiatrischen Patienten durchaus als Surrogatparameter für die Oxygenierung eingesetzt werden kann [74]. Die geringen Unterschiede des pCO_2 zwischen arteriellen und venösen Werten wurden als nicht klinisch relevant eingestuft, so dass sowohl arterielle, kapilläre und venöse Gase zur Analyse des pCO_2 eingeschlossen wurden.

4.4. Ausblick

Das Konzept Hyperkapnie zu erlauben mit dem Ziel lungenprotektiv beatmen zu können ist mittlerweile akzeptiert und sogar in Leitlinien empfohlen [21]. Demgegenüber gibt es kaum klinische Daten, die die Unbedenklichkeit oder sogar den Benefit von permissiver Hyperkapnie bestätigen.

In dieser Arbeit konnte retrospektiv gezeigt werden, dass seit Einführung des Konzeptes von permissiver Hyperkapnie die Mortalität von beatmeten Kindern mit Immundefekt, onkologischer Grunderkrankung oder Zustand nach SZT gesenkt wurde. Die Mortalität, die in dieser Studie beobachtet wurde, war außerdem vergleichsweise niedriger als in ähnlichen Erhebungen [7, 92, 87]. Dies lässt die Hypothese zu, dass das Konzept von permissiver Hyperkapnie vorteilhaft und sinnvoll ist.

Um tatsächlich den Benefit dieser Vorgehensweise zu beweisen, ist unbedingt eine randomisierte und kontrollierte Studie notwendig. Da es sich hier um ein eher seltenes und heterogenes Krankheitsbild handelt, wird dies nur multizentrisch und wahrscheinlich international möglich sein. Die Durchführung einer solchen klinischen Studie muss also im Mittelpunkt der Forschung zur permissiven Hyperkapnie stehen.

Andere neuere Möglichkeiten lungenprotektiver Beatmung wie extracorporale CO₂ Elimination oder extracorporale Membranoxygenierung [5, 109] können parallel weiterentwickelt werden. Derzeit haben diese Verfahren aufgrund der hohen Rate an Komplikationen und der hohen Mortalität keinen Stellenwert bei der Behandlung des pädiatrisch onkologischen ARDS. Möglich wäre aber trotzdem, dass mit Verbesserung der Technologie es nicht mehr nötig wäre, derartig hohe CO₂ Werte akzeptieren zu müssen.

Bis dahin sollte die lungenprotektive Beatmung unter der Inkaufnahme teilweise sehr hoher pCO₂ Werte durch die Ergebnisse dieser retrospektiven Arbeit ermutigt fortgeführt werden, im Sinne eines Heilversuchs für Patienten mit Immundefekt, onkologischer Grunderkrankung oder Zustand nach SZT.

5. Zusammenfassung

Lungenprotektive Beatmung beinhaltet die Verwendung niedriger Tidalvolumina, hoher Beatmungsfrequenzen und Begrenzung des inspiratorischen Spitzendrucks unter Inkaufnahme von moderater bis extremer Hyperkapnie. Permissive Hyperkapnie im Rahmen der lungenprotektiven Beatmung wird seit 08.November 2003 bei Kindern mit Immundefekt, onkologischer Grunderkrankung oder bei Zustand nach Stammzelltransplantation bei schwerem ARDS auf der pädiatrischen Intensivstation des Universitätsklinikums Ulm angewendet und hier analysiert.

Fragestellung: Konnte die Mortalität der Patienten seit Einführung diese Beatmungskonzeptes gesenkt werden? Wie hat sich die Intensivaufenthaltsdauer verändert? Wie war der klinische Verlauf und das Outcome von stark hyperkapnisch beatmeten Kindern?

Methode: In dieser retrospektiven Kohortenstudie wurde eine Interventionskohorte (n=101) von Kindern mit Immundefekt, onkologischer Grunderkrankung oder bei Zustand nach Stammzelltransplantation nach Einführung des Konzeptes der permissiven Hyperkapnie mit einer historischen Kontrollgruppe (n=101) bzgl. Mortalität und Beatmungsdauer verglichen. Es wurden aus den 2 Zeiträumen sowohl alle Kinder, die auf die pädiatrische Intensivstation (PICU) aufgenommen wurden, alle beatmeten Kinder (n= 57 vs. n= 47) und Kinder, die mindestens fünf Tage (n= 42 vs. n= 25) beatmet wurden verglichen. Außerdem wurde die Subkohorte „Hyperkapnie“ (n=38), d.h. Kinder bei denen ein pCO₂ Zielbereich von 60-140mmHg akzeptiert wurde, in Bezug auf klinischen Verlauf (Beatmungsparametern, Blutgase, Komplikationen) mehr im Detail analysiert.

Ergebnisse: Interventionskohorte und historische Kohorte waren in Bezug auf Alter, Grunderkrankung, Prism III Score und Parameter des Gasaustausch ähnlich. Die PICU Überlebensrate aller Kinder betrug für die gesamt Interventionskohorte 64,4% (65/101) vs. 54,5% (55/101) für die historische Kontrollgruppe (p=0,224). Die Überlebensrate aller Beatmeten betrug 43,9% (25/57) im Interventionszeitraum vs. 31,9% (15/47) im historischen Zeitraum (p=0,04); Bei Beatmung >5 Tage betrug die Überlebensrate 42,9% (18/42) vs. 32,0% (8/25) in der Kontrollgruppe (p=0,168). Die Aufenthaltsdauer für die gesamte Interventionskohorte betrug 5,0 (1,0; 18,0) Tage vs. 5,0 (1,0; 12,0) Tage für die historische Kontrollgruppe

($p=0,765$). Die Beatmungsdauer war in der Interventionskohorte länger als in der historischen Kohorte 9,0 (4,0; 20,3) Tage vs. 5,0 (4,3; 15,8) Tage ($p=0,034$). Die Subkohorte „Hyperkapnie“ ($n=38$, Alter 4,3 (0,6; 9,9) Jahre) wurde unter Inkaufnahme von permissiver Hyperkapnie für 12,5 (7,0; 26,8) Tage beatmet und hatte eine Überlebensrate von 39,5% (15/38). Die maximalen $p\text{CO}_2$ -Werte erreichten 108,3 (90; 134) mmHg. Aufgrund einer raschen metabolischen Kompensation kam es in der Regel nicht zur respiratorischen Azidose. Komplikationen wie Nierenversagen, kardiale Funktionsstörung, pulmonale Hypertension wurden bei einzelnen Patienten beobachtet, das Auftreten erschien aber selten und nicht sicher mit der permissiven Hyperkapnie assoziiert. Es wurde kein Fall von Hirnödem oder Lungenblutung beobachtet.

Fazit:

Beatmung unter Inkaufnahme moderater bis extremer Hyperkapnie ist durchführbar und war in unserem Kollektiv mit einer signifikanten Reduktion der Mortalität bei den Beatmeten der Interventionskohorte im Vergleich mit einer historischen Kohorte vor Einführung des Konzeptes der permissiven Hyperkapnie assoziiert. Aufgrund der positiven Ergebnisse kann dieses Konzept als experimentelle Therapie bei den kränksten Patienten mit Atemversagen und einer Grunderkrankung mit Immundefekt, onkologischer Grunderkrankung oder bei Zustand nach Stammzelltransplantation als Heilversuch angewendet werden. Randomisierte Studien sind dringend notwendig, um den positiven Einfluss dieser Beatmungsstrategie auf den klinischen Verlauf und das Outcome zu beweisen.

6. Literaturverzeichnis

1. 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 (2000)
2. Ambalavanan, N. and W.A. Carlo, Ventilatory strategies in the prevention and management of bronchopulmonary dysplasia. *Semin Perinatol* 30: 192-199 (2006)
3. Arnold, J.H., J.H. Hanson, L.O. Toro-Figuero, J. Gutierrez, R.J. Berens, and D.L. Anglin, Prospective, randomized comparison of high-frequency oscillatory ventilation and conventional mechanical ventilation in pediatric respiratory failure. *Crit Care Med* 22:1530-1539 (1994)
4. Bein, T., M. Zimmermann, K. Hergeth, M. Ramming, L. Rupprecht, H.J. Schlitt, and A.S. Slutsky, Pumpless extracorporeal removal of carbon dioxide combined with ventilation using low tidal volume and high positive end-expiratory pressure in a patient with severe acute respiratory distress syndrome. *Anaesthesia* 64: 195-198 (2009)
5. Bein, T., S. Weber-Carstens, A. Goldmann, T. Muller, T. Staudinger, J. Brederlau, R. Muellenbach, R. Dembinski, B.M. Graf, M. Wewalka, A. Philipp, K.D. Wernecke, M. Lubnow, and A.S. Slutsky, Lower tidal volume strategy (approximately 3 ml/kg) combined with extracorporeal CO₂ removal versus 'conventional' protective ventilation (6 ml/kg) in severe ARDS: the prospective randomized Xtravent-study. *Intensive Care Med* 39: 847-856 (2013)
6. Ben-Abraham, R., A.A. Weinbroum, A. Augerten, A. Toren, R. Harel, A. Vardi, Z. Barzilay, and G. Paret, Acute respiratory distress syndrome in children with malignancy--can we predict outcome? *J Crit Care* 16: 54-58 (2001)
7. Bernard, G.R., A. Artigas, K.L. Brigham, J. Carlet, K. Falke, L. Hudson, M. Lamy, J.R. Legall, A. Morris, and R. Spragg, The American-European Consensus Conference on ARDS. Definitions, mechanisms, relevant outcomes, and clinical trial coordination. *Am J Respir Crit Care Med* 149: 818-824 (1994)
8. Bindl, L. and T. Nicolai, [Management of septic shock and acquired respiratory distress syndrome in pediatric cancer patients]. *Klin Padiatr* 217: 130-142 (2005)
9. Bojko, T., D.A. Notterman, B.M. Greenwald, W.J. De Bruin, M.S. Magid, and T. Godwin, Acute hypoxemic respiratory failure in children following bone marrow transplantation: an outcome and pathologic study. *Crit Care Med* 23: 755-759 (1995)
10. Braune, S. and S. Kluge, [ARDS - an update]. *Dtsch Med Wochenschr* 138: 1019-1022 (2013)
11. Briegel, I., M. Dolch, M. Irlbeck, D. Hauer, I. Kaufmann, and G. Schelling, [Quality of results of therapy of acute respiratory failure: changes over a period of two decades]. *Anaesthesist* 62: 261-270 (2013)
12. Broccard, A.F., J.R. Hotchkiss, C. Vannay, M. Markert, A. Sauty, F. Feihl, and M.D. Schaller, Protective effects of hypercapnic acidosis on ventilator-induced lung injury. *Am J Respir Crit Care Med* 164: 802-806 (2001)
13. Cahn, J.Y., J.P. Klein, S.J. Lee, N. Milpied, D. Blaise, J.H. Antin, V. Leblond, N. Ifrah, J.P. Jouet, F. Loberiza, O. Ringden, A.J. Barrett, M.M. Horowitz, and G. Socie, Prospective evaluation of 2 acute graft-versus-host (GVHD) grading systems: a joint Societe Francaise de Greffe de Moelle et Therapie Cellulaire (SFGM-TC), Dana Farber Cancer Institute (DFCI), and International Bone Marrow Transplant Registry (IBMTR) prospective study. *Blood* 106:1495-1500 (2005)

14. Camporota, L. and V.M. Ranieri, What's new in the "Berlin" definition of acute respiratory distress syndrome? *Minerva Anesthesiol* 78: 1162-1166 (2012)
15. Carvalho, C.R., C.S. Barbas, D.M. Medeiros, R.B. Magaldi, G. Lorenzi Filho, R.A. Kairalla, D. Deheinzelin, C. Munhoz, M. Kaufmann, M. Ferreira, T.Y. Takagaki, and M.B. Amato, Temporal hemodynamic effects of permissive hypercapnia associated with ideal PEEP in ARDS. *Am J Respir Crit Care Med* 156: 1458-1466 (1997)
16. Chima, R.S., R.C. Daniels, M.O. Kim, D. Li, D.S. Wheeler, S.M. Davies, and S. Jodele, Improved outcomes for stem cell transplant recipients requiring pediatric intensive care. *Pediatr Crit Care Med* 13: 336-342 (2012)
17. Chonghaile, M.N., B.D. Higgins, J. Costello, and J.G. Laffey, Hypercapnic acidosis attenuates lung injury induced by established bacterial pneumonia. *Anesthesiology* 109: 837-848 (2008)
18. Costello, J., B. Higgins, M. Contreras, M.N. Chonghaile, P. Hassett, D. O'Toole, and J.G. Laffey, Hypercapnic acidosis attenuates shock and lung injury in early and prolonged systemic sepsis. *Crit Care Med* 37: 2412-2420 (2009)
19. Dahlem, P., W.M. van Aalderen, M.E. Hamaker, M.G. Dijkgraaf, and A.P. Bos, Incidence and short-term outcome of acute lung injury in mechanically ventilated children. *Eur Respir J* 22: 980-985 (2003)
20. De Prost, N. and D. Dreyfuss, How to prevent ventilator-induced lung injury? *Minerva Anesthesiol* 78: 1054-1066 (2012)
21. Dellinger, R.P., M.M. Levy, A. Rhodes, D. Annane, H. Gerlach, S.M. Opal, J.E. Sevransky, C.L. Sprung, I.S. Douglas, R. Jaeschke, T.M. Osborn, M.E. Nunnally, S.R. Townsend, K. Reinhart, R.M. Kleinpell, D.C. Angus, C.S. Deutschman, F.R. Machado, G.D. Rubenfeld, S.A. Webb, R.J. Beale, J.L. Vincent, and R. Moreno, Surviving sepsis campaign: international guidelines for management of severe sepsis and septic shock: 2012. *Crit Care Med* 41: 580-637 (2012)
22. Demaret, P., G. Pettersen, P. Hubert, P. Teira, and G. Emeriaud, The critically-ill pediatric hemato-oncology patient: epidemiology, management, and strategy of transfer to the pediatric intensive care unit. *Ann Intensive Care* 2: 14 (2012)
23. Dembinski, R., N. Hochhausen, S. Terbeck, S. Uhlig, C. Dassow, M. Schneider, A. Schachtrupp, D. Henzler, R. Rossaint, and R. Kuhlen, Pumpless extracorporeal lung assist for protective mechanical ventilation in experimental lung injury. *Crit Care Med*, 35: 2359-2366 (2007)
24. DiCarlo, J.V., S.R. Alexander, R. Agarwal, and J.D. Schiffman, Continuous veno-venous hemofiltration may improve survival from acute respiratory distress syndrome after bone marrow transplantation or chemotherapy. *J Pediatr Hematol Oncol* 25: 801-805 (2003)
25. Doerr, C.H., O. Gajic, J.C. Berrios, S. Caples, M. Abdel, J.F. Lymp, and R.D. Hubmayr, Hypercapnic acidosis impairs plasma membrane wound resealing in ventilator-injured lungs. *Am J Respir Crit Care Med* 171: 1371-1377 (2005)
26. Duffett, M., K. Choong, V. Ng, A. Randolph, and D.J. Cook, Surfactant therapy for acute respiratory failure in children: a systematic review and meta-analysis. *Crit Care* 11: 66 (2007)
27. Edmunds, S.M. and R. Harrison, Subarachnoid hemorrhage in a child with status asthmaticus: significance of permissive hypercapnia. *Pediatr Crit Care Med* 4: 100-103 (2003)

28. Eichacker, P.Q., E.P. Gerstenberger, S.M. Banks, X. Cui, and C. Natanson, Meta-analysis of acute lung injury and acute respiratory distress syndrome trials testing low tidal volumes. *Am J Respir Crit Care Med* 166: 1510-1514 (2002)
29. Elbahlawan, L., N.K. West, Y. Avent, C. Cheng, W. Liu, R.C. Barfield, D.P. Jones, S. Rajasekaran, and R.R. Morrison, Impact of continuous renal replacement therapy on oxygenation in children with acute lung injury after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *Pediatr Blood Cancer* 55: 540-545 (2010)
30. Erickson, S., A. Schibler, A. Numa, G. Nuthall, M. Yung, E. Pascoe, and B. Wilkins, Acute lung injury in pediatric intensive care in Australia and New Zealand: a prospective, multicenter, observational study. *Pediatr Crit Care Med* 8: 317-323 (2007)
31. Feihl, F., P. Eckert, S. Brimiouille, O. Jacobs, M.D. Schaller, C. Melot, and R. Naeije, Permissive hypercapnia impairs pulmonary gas exchange in the acute respiratory distress syndrome. *Am J Respir Crit Care Med* 162: 209-215 (2000)
32. Flori, H.R., D.V. Glidden, G.W. Rutherford, and M.A. Matthay, Pediatric acute lung injury: prospective evaluation of risk factors associated with mortality. *Am J Respir Crit Care Med* 171: 995-1001 (2005)
33. Fuchs, H., M.R. Mendler, D. Scharnbeck, M. Ebsen, and H.D. Hummler, Very low tidal volume ventilation with associated hypercapnia - effects on lung injury in a model for acute respiratory distress syndrome. *PLoS One* 6: 23816 (2011)
34. Garcia, P.C., P. Eulmesekian, R.G. Branco, A. Perez, A. Sffoglia, L. Olivero, J.P. Piva, and R.C. Tasker, External validation of the paediatric logistic organ dysfunction score. *Intensive Care Med* 36: 116-122 (2009)
35. Gattinoni, L., G. Tognoni, A. Pesenti, P. Taccone, D. Mascheroni, V. Labarta, R. Malacrida, P. Di Giulio, R. Fumagalli, P. Pelosi, L. Brazzi, and R. Latini, Effect of prone positioning on the survival of patients with acute respiratory failure. *N Engl J Med* 345: 568-573 (2001)
36. Goh, A.Y., P.W. Chan, L.C. Lum, and M. Roziah, Incidence of acute respiratory distress syndrome: a comparison of two definitions. *Arch Dis Child* 79: 256-259 (1998)
37. Guerin, C., J. Reignier, J.C. Richard, P. Beuret, A. Gacouin, T. Boulain, E. Mercier, M. Badet, A. Mercat, O. Baudin, M. Clavel, D. Chatellier, S. Jaber, S. Rosselli, J. Mancebo, M. Sirodot, G. Hilbert, C. Bengler, J. Richecoeur, M. Gainnier, F. Bayle, G. Bourdin, V. Leray, R. Girard, L. Baboi, and L. Ayzac, Prone positioning in severe acute respiratory distress syndrome. *N Engl J Med* 368: 2159-2168 (2013)
38. Hagen, E.W., M. Sadek-Badawi, D.P. Carlton, and M. Palta, Permissive hypercapnia and risk for brain injury and developmental impairment. *Pediatrics* 122: 583-589 (2008)
39. Heidari, K., H. Hatamabadi, N. Ansarian, M. Alavi-Moghaddam, A. Amini, S. Safari, P. Darbandsar Mazandarani, and A. Vafaei, Correlation between capillary and arterial blood gas parameters in an ED. *Am J Emerg Med* 31: 326-329 (2013)
40. Held, H.D., S. Boettcher, L. Hamann, and S. Uhlig, Ventilation-induced chemokine and cytokine release is associated with activation of nuclear factor-kappaB and is blocked by steroids. *Am J Respir Crit Care Med* 163: 711-716 (2001)
41. Herridge, M.S., A.M. Cheung, C.M. Tansey, A. Matte-Martyn, N. Diaz-Granados, F. Al-Saidi, A.B. Cooper, C.B. Guest, C.D. Mazer, S. Mehta, T.E. Stewart, A. Barr, D. Cook, and A.S. Slutsky, One-year outcomes in survivors of the acute respiratory distress syndrome. *N Engl J Med* 348: 683-693 (2003)
42. Heying, R., D.T. Schneider, D. Korholz, H. Stannigel, P. Lemburg, and U. Gobel, Efficacy and outcome of intensive care in pediatric oncologic patients. *Crit Care Med*, 29: 2276-2280 (2001)

43. Heyland, D.K., D. Groll, and M. Caeser, Survivors of acute respiratory distress syndrome: relationship between pulmonary dysfunction and long-term health-related quality of life. *Crit Care Med* 33: 1549-1556 (2005)
44. Hopkins, R.O., L.K. Weaver, D. Collingridge, R.B. Parkinson, K.J. Chan, and J.F. Orme, Jr., Two-year cognitive, emotional, and quality-of-life outcomes in acute respiratory distress syndrome. *Am J Respir Crit Care Med* 171: 340-347 (2005)
45. Hough, C.L. and M.S. Herridge, Long-term outcome after acute lung injury. *Curr Opin Crit Care* 18: 8-15 (2011)
46. Hudson, L.D., J.A. Milberg, D. Anardi, and R.J. Maunder, Clinical risks for development of the acute respiratory distress syndrome. *Am J Respir Crit Care Med* 151: 293-301 (1995)
47. Kache, S., I.K. Weiss, and T.B. Moore, Changing outcomes for children requiring intensive care following hematopoietic stem cell transplantation. *Pediatr Transplant* 10: 299-303 (2006)
48. Kaiser, J.R., C.H. Gauss, M.M. Pont, and D.K. Williams, Hypercapnia during the first 3 days of life is associated with severe intraventricular hemorrhage in very low birth weight infants. *J Perinatol* 26: 279-285 (2006)
49. Kavanagh, B.P. and J.G. Laffey, Hypercapnia: permissive and therapeutic. *Minerva Anesthesiol* 72: 567-576 (2006)
50. Ketabchi, F., B. Egemnazarov, R.T. Schermuly, H.A. Ghofrani, W. Seeger, F. Grimminger, M. Shid-Moosavi, G.A. Dehghani, N. Weissmann, and N. Sommer, Effects of hypercapnia with and without acidosis on hypoxic pulmonary vasoconstriction. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol* 297: 977-983 (2009)
51. Komori, M., K. Takada, Y. Tomizawa, K. Nishiyama, M. Kawamata, and M. Ozaki, Permissive range of hypercapnia for improved peripheral microcirculation and cardiac output in rabbits. *Crit Care Med* 35: 2171-2175 (2007)
52. Kuiper, J.W., A.B. Groeneveld, A.S. Slutsky, and F.B. Plotz, Mechanical ventilation and acute renal failure. *Crit Care Med* 33: 1408-1415 (2005)
53. Laffey, J.G., M. Tanaka, D. Engelberts, X. Luo, S. Yuan, A.K. Tanswell, M. Post, T. Lindsay, and B.P. Kavanagh, Therapeutic hypercapnia reduces pulmonary and systemic injury following in vivo lung reperfusion. *Am J Respir Crit Care Med* 162: 2287-2294 (2000)
54. Laffey, J.G., D. Honan, N. Hopkins, J.M. Hyvelin, J.F. Boylan, and P. McLoughlin, Hypercapnic acidosis attenuates endotoxin-induced acute lung injury. *Am J Respir Crit Care Med* 169: 46-56 (2004)
55. Lang, J.D., M. Figueroa, K.D. Sanders, M. Aslan, Y. Liu, P. Chumley, and B.A. Freeman, Hypercapnia via reduced rate and tidal volume contributes to lipopolysaccharide-induced lung injury. *Am J Respir Crit Care Med* 171: 147-157 (2005)
56. Leteurtre, S., A. Martinot, A. Duhamel, F. Gauvin, B. Grandbastien, T.V. Nam, F. Proulx, J. Lacroix, and F. Leclerc, Development of a pediatric multiple organ dysfunction score: use of two strategies. *Med Decis Making* 19: 399-410 (1999)
57. Leteurtre, S., A. Martinot, A. Duhamel, F. Proulx, B. Grandbastien, J. Cotting, R. Gottesman, A. Joffe, J. Pfenninger, P. Hubert, J. Lacroix, and F. Leclerc, Validation of the paediatric logistic organ dysfunction (PELOD) score: prospective, observational, multicentre study. *Lancet* 362: 192-197 (2003)
58. MacCarrick, M.J., D. Torbati, D. Kimura, A. Raszynski, W. Zeng, and B.R. Totapally, Does hypercapnia ameliorate hyperoxia-induced lung injury in neonatal rats? *Lung* 188: 235-240 (2009)

59. Martin, P.L., To stop or not to stop: how much support should be provided to mechanically ventilated pediatric bone marrow and stem cell transplant patients? *Respir Care Clin N Am* 12: 403-419 (2006)
60. Masood, A., M. Yi, M. Lau, R. Belcastro, S. Shek, J. Pan, C. Kantores, P.J. McNamara, B.P. Kavanagh, J. Belik, R.P. Jankov, and A.K. Tanswell, Therapeutic effects of hypercapnia on chronic lung injury and vascular remodeling in neonatal rats. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol* 297: 920-930 (2009)
61. Mazzeo, A.T., A. Spada, C. Pratico, T. Lucanto, and L.B. Santamaria, Hypercapnia: what is the limit in paediatric patients? A case of near-fatal asthma successfully treated by multipharmacological approach. *Paediatr Anaesth* 14: 596-603 (2004)
62. McArdle, J.R., Critical care outcomes in the hematologic transplant recipient. *Clin Chest Med* 30: 155-167 (2009)
63. Meister, B., B. Zelger, G. Kropshofer, A. Klein-Franke, R. Crazzolaro, M. Fruhwirth, and N. Neu, Extracorporeal membrane oxygenation as a rescue therapy for leukaemic children with pulmonary failure. *Br J Haematol* 148: 126-131 (2009)
64. Mikkelsen, M.E., J.D. Christie, P.N. Lanken, R.C. Biester, B.T. Thompson, S.L. Bellamy, A.R. Localio, E. Demissie, R.O. Hopkins, and D.C. Angus, The adult respiratory distress syndrome cognitive outcomes study: long-term neuropsychological function in survivors of acute lung injury. *Am J Respir Crit Care Med* 185: 1307-1315 (2012)
65. Miller, J.D. and W.A. Carlo, Safety and effectiveness of permissive hypercapnia in the preterm infant. *Curr Opin Pediatr*, 19: 142-144 (2007)
66. Muellenbach, R.M., M. Kredel, C. Wunder, J. Kustermann, T. Wurmb, U. Schwemmer, F. Schuster, M. Anetseder, N. Roewer, and J. Brederlau, Arteriovenous extracorporeal lung assist as integral part of a multimodal treatment concept: a retrospective analysis of 22 patients with ARDS refractory to standard care. *Eur J Anaesthesiol* 25: 897-904 (2008)
67. Muellenbach, R.M., M. Kredel, J. Kuestermann, M. Klingelhofer, F. Schuster, C. Wunder, P. Kranke, N. Roewer, and J. Brederlau, Combining "open-lung" ventilation and arteriovenous extracorporeal lung assist: influence of different tidal volumes on gas exchange in experimental lung failure. *Med Sci Monit* 15: 213-220 (2009)
68. Ni Chonghaile, M., B.D. Higgins, J.F. Costello, and J.G. Laffey, Hypercapnic acidosis attenuates severe acute bacterial pneumonia-induced lung injury by a neutrophil-independent mechanism. *Crit Care Med* 36: 3135-3144 (2008)
69. Nichols, D.G., L.K. Walker, J.R. Wingard, K.S. Bender, M. Bezman, M.L. Zahurak, S. Piantadosi, M. Frey-Simon, and M.C. Rogers, Predictors of acute respiratory failure after bone marrow transplantation in children. *Crit Care Med* 22: 1485-1491 (1994)
70. O'Croinin, D.F., N.O. Hopkins, M.M. Moore, J.F. Boylan, P. McLoughlin, and J.G. Laffey, Hypercapnic acidosis does not modulate the severity of bacterial pneumonia-induced lung injury. *Crit Care Med* 33: 2606-2612 (2005)
71. O'Croinin, D.F., A.D. Nichol, N. Hopkins, J. Boylan, S. O'Brien, C. O'Connor, J.G. Laffey, and P. McLoughlin, Sustained hypercapnic acidosis during pulmonary infection increases bacterial load and worsens lung injury. *Crit Care Med* 36: 2128-2135 (2008)
72. O'Toole, D., P. Hassett, M. Contreras, B.D. Higgins, S.T. McKeown, D.F. McAuley, T. O'Brien, and J.G. Laffey, Hypercapnic acidosis attenuates pulmonary epithelial wound repair by an NF-kappaB dependent mechanism. *Thorax* 64: 976-982 (2009)
73. Ochiai, R., Mechanical ventilation of acute respiratory distress syndrome. *J Intensive Care* 3: 25 (2015)

74. Pandharipande, P.P., A.K. Shintani, H.E. Hagerman, P.J. St Jacques, T.W. Rice, N.W. Sanders, L.B. Ware, G.R. Bernard, and E.W. Ely, Derivation and validation of Spo₂/Fio₂ ratio to impute for Pao₂/Fio₂ ratio in the respiratory component of the Sequential Organ Failure Assessment score. *Crit Care Med* 37: 1317-1321 (2009)
75. Peng, C.C., S.J. Wu, M.R. Chen, N.C. Chiu, and H. Chi, Clinical experience of extracorporeal membrane oxygenation for acute respiratory distress syndrome associated with pneumonia in children. *J Formos Med Assoc* 111: 147-152 (2012)
76. Pfeiffer, B., T. Hachenberg, M. Wendt, and B. Marshall, Mechanical ventilation with permissive hypercapnia increases intrapulmonary shunt in septic and nonseptic patients with acute respiratory distress syndrome. *Crit Care Med* 30: 285-289 (2002)
77. Pfenninger, J., Acute respiratory distress syndrome (ARDS) in neonates and children. *Paediatr Anaesth* 6: 173-181 (1996)
78. Piastra, M., G. Fognani, and A. Franceschi, Pediatric Intensive Care Unit admission criteria for haemato-oncological patients: a basis for clinical guidelines implementation. *Pediatr Rep* 3: 13 (2011)
79. Pollack, M.M., K.M. Patel, and U.E. Ruttimann, PRISM III: an updated Pediatric Risk of Mortality score. *Crit Care Med* 24: 743-752 (1996)
80. Raghavendran, K., D. Willson, and R.H. Notter, Surfactant therapy for acute lung injury and acute respiratory distress syndrome. *Crit Care Clin* 27: 525-559 (2011)
81. Rajasekaran, S., D.P. Jones, Y. Avent, M.L. Shaffer, L. Elbahlawan, N. Henderson, R.C. Barfield, R.R. Morrison, and R.F. Tamburro, Outcomes of hematopoietic stem cell transplant patients who received continuous renal replacement therapy in a pediatric oncology intensive care unit. *Pediatr Crit Care Med* 11: 699-706 (2010)
82. Randolph, A.G., Management of acute lung injury and acute respiratory distress syndrome in children. *Crit Care Med* 37: 2448-2454 (2009)
83. Ranieri, V.M., G.D. Rubenfeld, B.T. Thompson, N.D. Ferguson, E. Caldwell, E. Fan, L. Camporota, and A.S. Slutsky, Acute respiratory distress syndrome: the Berlin Definition. *JAMA* 307: 2526-2533 (2012)
84. Rubenfeld, G.D., E. Caldwell, E. Peabody, J. Weaver, D.P. Martin, M. Neff, E.J. Stern, and L.D. Hudson, Incidence and outcomes of acute lung injury. *N Engl J Med* 353: 1685-1693 (2005)
85. Ryu, J., G. Haddad, and W.A. Carlo, Clinical effectiveness and safety of permissive hypercapnia. *Clin Perinatol* 39: 603-612 (2012)
86. Santschi, M., P. Jouviet, F. Leclerc, F. Gauvin, C.J. Newth, C.L. Carroll, H. Flori, R.C. Tasker, P.C. Rimensberger, and A.G. Randolph, Acute lung injury in children: therapeutic practice and feasibility of international clinical trials. *Pediatr Crit Care Med* 11: 681-689 (2010)
87. Scales, D.C., D. Thiruchelvam, A. Kiss, W.J. Sibbald, and D.A. Redelmeier, Intensive care outcomes in bone marrow transplant recipients: a population-based cohort analysis. *Crit Care* 12: 77 (2008)
88. Schoss J: Nicht- invasive Beatmung zur Behandlung des respiratorischen Versagens von Kindern mit hämato-/ onkologischer Erkrankung oder nach Stammzelltransplantation. *Med Dissertation, Universität Ulm* (2012)
89. Senzolo, M., G. Germani, E. Cholongitas, P. Burra, and A.K. Burroughs, Venous occlusive disease: update on clinical management. *World J Gastroenterol* 13: 3918-3924 (2007)

90. Sinclair, S.E., D.A. Kregenow, W.J. Lamm, I.R. Starr, E.Y. Chi, and M.P. Hlastala, Hypercapnic acidosis is protective in an in vivo model of ventilator-induced lung injury. *Am J Respir Crit Care Med* 166: 403-408 (2002)
91. Sullivan, K.J., S.R. Goodwin, E. Sandler, and M. Joyce, Critical care of the pediatric hematopoietic stem cell recipient in 2005. *Pediatr Transplant* 9 : 12-24 (2005)
92. Swenson, E.R., H.T. Robertson, and M.P. Hlastala, Effects of inspired carbon dioxide on ventilation-perfusion matching in normoxia, hypoxia, and hyperoxia. *Am J Respir Crit Care Med* 149: 1563-1569 (1994)
93. Taccone, F.S., D. Castanares-Zapatero, D. Peres-Bota, J.L. Vincent, J. Berre, and C. Melot, Cerebral autoregulation is influenced by carbon dioxide levels in patients with septic shock, in *Neurocrit Care* 35-42 (2010)
94. Takeshita, K., Y. Suzuki, K. Nishio, O. Takeuchi, K. Toda, H. Kudo, N. Miyao, M. Ishii, N. Sato, K. Naoki, T. Aoki, K. Suzuki, R. Hiraoka, and K. Yamaguchi, Hypercapnic acidosis attenuates endotoxin-induced nuclear factor-[kappa]B activation. *Am J Respir Cell Mol Biol* 29: 124-132 (2003)
95. Tamburro, R.F., R.C. Barfield, M.L. Shaffer, S. Rajasekaran, P. Woodard, R.R. Morrison, S.C. Howard, R.T. Fiser, J.E. Schmidt, and E.M. Sillos, Changes in outcomes (1996-2004) for pediatric oncology and hematopoietic stem cell transplant patients requiring invasive mechanical ventilation. *Pediatr Crit Care Med* 9: 270-277 (2008)
96. Taut, F.J., G. Rippin, P. Schenk, G. Findlay, W. Wurst, D. Hafner, J.F. Lewis, W. Seeger, A. Gunther, and R.G. Spragg, A Search for subgroups of patients with ARDS who may benefit from surfactant replacement therapy: a pooled analysis of five studies with recombinant surfactant protein-C surfactant (Venticute). *Chest* 134: 724-732 (2008)
97. Terragni, P.P., L. Del Sorbo, L. Mascia, R. Urbino, E.L. Martin, A. Birocco, C. Faggiano, M. Quintel, L. Gattinoni, and V.M. Ranieri, Tidal volume lower than 6 ml/kg enhances lung protection: role of extracorporeal carbon dioxide removal. *Anesthesiology* 111: 826-835 (2009)
98. Tibby, S.M., Does PELOD measure organ dysfunction...and is organ function a valid surrogate for death? *Intensive Care Med* 36: 4-7 (2009)
99. Timmons, O.D., P.L. Havens, and J.C. Fackler, Predicting death in pediatric patients with acute respiratory failure. Pediatric Critical Care Study Group. Extracorporeal Life Support Organization. *Chest* 108: 789-797 (1995)
100. van Gestel, J.P., C.W. Bollen, M.B. Bierings, J.J. Boelens, N.M. Wulffraat, and A.J. van Vught, Survival in a recent cohort of mechanically ventilated pediatric allogeneic hematopoietic stem cell transplantation recipients. *Biol Blood Marrow Transplant* 14: 1385-1393 (2008)
101. van Gestel, J.P., C.W. Bollen, I. van der Tweel, J.J. Boelens, and A.J. van Vught, Intensive care unit mortality trends in children after hematopoietic stem cell transplantation: a meta-regression analysis. *Crit Care Med* 36: 2898-2904 (2008)
102. Varughese, M., S. Patole, A. Shama, and J. Whitehall, Permissive hypercapnia in neonates: the case of the good, the bad, and the ugly. *Pediatr Pulmonol* 33: 56-64 (2002)
103. Vera-Llonch, M., G. Oster, C.M. Ford, J. Lu, and S. Sonis, Oral mucositis and outcomes of allogeneic hematopoietic stem-cell transplantation in patients with hematologic malignancies. *Support Care Cancer* 15: 491-496 (2007)
104. Vieillard-Baron, A., J.M. Schmitt, R. Augarde, J.L. Fellahi, S. Prin, B. Page, A. Beauchet, and F. Jardin, Acute cor pulmonale in acute respiratory distress syndrome submitted to protective ventilation: incidence, clinical implications, and prognosis. *Crit Care Med* 29: 1551-1555 (2001)

105. Wang, Z., F. Su, A. Bruhn, X. Yang, and J.L. Vincent, Acute hypercapnia improves indices of tissue oxygenation more than dobutamine in septic shock. *Am J Respir Crit Care Med* 177: 178-183 (2008)
106. Wilcox, M.E. and M.S. Herridge, Long-term outcomes in patients surviving acute respiratory distress syndrome. *Semin Respir Crit Care Med* 31: 55-65 (2010)
107. Yoshikawa, S., J.A. King, R.N. Lausch, A.M. Penton, F.G. Eyal, and J.C. Parker, Acute ventilator-induced vascular permeability and cytokine responses in isolated and in situ mouse lungs. *J Appl Physiol* 97: 2190-2199 (2004)
108. Yu, W.L., S.Y. Qian, Y.R. Zhu, X.G. Hou, M. Li, D.H. Tang, L.H. Li, Y.Q. Mi, Y. Yu, X.M. Fan, and B. Sun, [Prospective, multicenter study of mortality and risk factors in children with acute respiratory distress syndrome in 25 pediatric intensive care units in China]. *Zhonghua Yi Xue Za Zhi* 87: 3295-3297 (2007)
109. Zabrocki, L.A., T.V. Brogan, K.D. Statler, W.B. Poss, M.D. Rollins, and S.L. Bratton, Extracorporeal membrane oxygenation for pediatric respiratory failure: Survival and predictors of mortality. *Crit Care Med* 39: 364-370 (2011)
110. Zimmerman, J.J., S.R. Akhtar, E. Caldwell, and G.D. Rubenfeld, Incidence and outcomes of pediatric acute lung injury. *Pediatrics* 124: 87-95 (2009)
111. Zimmermann, M., T. Bein, M. Arlt, A. Philipp, L. Rupprecht, T. Mueller, M. Lubnow, B.M. Graf, and H.J. Schlitt, Pumpless extracorporeal interventional lung assist in patients with acute respiratory distress syndrome: a prospective pilot study. *Crit Care* 13: 10 (2009)

Danksagung

Zunächst möchte ich mich herzlich bei Herrn Prof. Dr. med. H. Hummler für die Ermöglichung dieser Dissertation bedanken. Mein ganz besonderer Dank gilt PD Dr. med. H. Fuchs (Sektion Neonatologie, Universitätsklinikum Freiburg) für die tatkräftige Unterstützung und Motivation während der gesamten Entstehung der Arbeit.

Mein weiterer Dank gilt Dr. med. M. Schmid (Sektion Neonatologie und pädiatrische Intensivmedizin, Universitätskinderklinik Ulm), der mir neben Dr. Fuchs mit Rat und Tat zur Seite stand.

Des Weiteren möchte ich mich bei sämtlichen Mitarbeitern der onkologisch- pädiatrischen Tagesklinik, der pädiatrischen Intensivstation sowie der Stationen 3 und 6 für ihre Unterstützung bei der Datenerhebung bedanken.

Außerdem möchte ich mich bei meinen Eltern, meiner Schwester Regine und meinem Mann Steven für ihre Unterstützung, die vielen Korrekturlesungen und ihre Motivationsarbeit bedanken.

Der Lebenslauf wurde aus Gründen des Datenschutzes entfernt.

Der Lebenslauf wurde aus Gründen des Datenschutzes entfernt.