UNIVERSITÄTSKLINIKUM HAMBURG-EPPENDORF

Klinik für Intensivmedizin

Direktor/in der Einrichtung
Prof. Dr. med. S. Kluge

Auswirkung einer Dekompressionslaparotomie auf Hämodynamik und Ventilation bei Patienten mit abdominellem Kompartmentsyndrom und ARDS

Dissertation

zur Erlangung des Grades eines Doktors der Medizin
an der Medizinischen Fakultät der Universität Hamburg.

vorgelegt von:

Marco Schulte
aus Herford

Hamburg 2022

(wird von der Medizinischen Fakultät ausgefüllt)

Angenommen von der
Medizinischen Fakultät der Universität Hamburg am:

Veröffentlicht mit Genehmigung der
Medizinischen Fakultät der Universität Hamburg.

Prüfungsausschuss, der/die Vorsitzende: PD Dr. Anna Duprée

Prüfungsausschuss, zweite/r Gutachter/in: Prof. Dr. Stefan Kluge

Inhalt

Abbildungsverzeichnis 4
Tabellenverzeichnis 5
1. Einleitung 6
1.1 Hintergrund 6
1.2 Das akute Lungenversagen (Acute Respiratory Distress Syndrome, ARDS) 7
1.2.1 Historie 7
1.2.2 Pathophysiologie 8
1.2.3 Die Berlin-Definition des ARDS 11
1.2.4 Therapeutische Grundprinzipien 13
1.3 Das abdominelle Kompartmentsyndrom (ACS) 22
1.3.1 Historie 22
1.3.2 Definition und Pathophysiologie 23
1.3.3 Einteilung 26
1.3.4 Therapeutische Grundprinzipien 29
1.4 Ziel der Arbeit 33
2. Material und Methoden 35
2.1 Einschlusskriterien 35
2.2 Datenerhebung 35
2.3 Erhobene Daten 36
2.4 Statistische Auswertung 40
3. Ergebnisse 41
3.1Demographie 41
3.2 Perioperativer Verlauf der Beatmungsparameter 43
3.2.2 Hämodynamische Parameter 47
3.2.3 Weitere Parameter 49
3.2.4 Organersatz-Therapie 52
3.2.5 Sterblichkeit 52
4. Diskussion 55
4.1 Demographie 55
4.2 Perioperativer Verlauf der gemessenen Parameter 56
4.3 Limitationen 61
5. Zusammenfassung 62
6. Abkürzungsverzeichnis 64
7. Literaturverzeichnis 66
8. Danksagung 71
9. Lebenslauf 72
10. Eidesstattliche Versicherung 74

Abbildungsverzeichnis

Abb. 1: Pathophysiologie des ARDS 11
Abb. 2: Röntgenbild des Thorax mit bipulmonalen Infiltraten bei ARDS 12
Abb. 3: CT Thorax mit dorsalen Infiltraten bei ARDS 16
Abb. 4: Schematischer av-ECCO2R-Kreislauf mit arterio-venöser Flussrichtung 18
Abb. 5: Schematische Darstellung einer vv-ECMO 19
Abb. 6: Einfluss der intraabdominellen Hypertension (IAH) auf die Letalität..... 24
Abb. 7: Auswirkungen des abdominellen Kompartmentsyndroms 25
Abb. 8: „Round Belly Sign“ 28
Abb. 9: Peritoneal- to-Abdominal Height Ratio 28
Abb. 10: ACS nach erfolgter Längslaparotomie 31
Abb. 11: Behandlungsalgorithmus für die intraabdominelle Hypertonie und das abdominelle Kompartmentsyndrom 32
Abb. 12: Perioperativer Verlauf des SAPS II-Scores 42
Abb. 13: Perioperativer Verlauf des Inspirationsdrucks 43
Abb. 14: Perioperativer Verlauf des PEEP 44
Abb. 15: Perioperativer Verlauf der Atemfrequenz 44
Abb. 16: Perioperativer Verlauf des Atemzugvolumens 45
Abb. 17: Perioperativer Verlauf der pulmonalen Compliance 46
Abb. 18: Perioperativer Verlauf des Horowitz-Indexes 47
Abb. 19: Perioperativer Verlauf der Noradrenalinlaufrate 48
Abb. 20: Perioperativer Verlauf des mittleren arteriellen Blutdrucks 48
Abb. 21: Perioperativer Verlauf der Herzfrequenz 49
Abb. 22: Perioperativer Verlauf des Serumlaktatspiegels 50
Abb. 23: Perioperativer Verlauf der Urinausscheidung 51
Abb. 24: Perioperativer Verlauf des Blasendrucks 52
Abb. 25: Überleben nach perioperativer Erhöhung des HI > 30 mmHg vs. Non-Responder 53

Tabellenverzeichnis

Tab. 1: Häufige Risikofaktoren für ein ARDS 9
Tab. 2: „Low-PEEP“ und „High-PEEP“-Tabelle der ALVEOLI-Studie in cmH_2O .. 15
Tab. 3: Risikofaktoren für eine IAH 29
Tab. 4: SAPS II-Score und Letalität 36
Tab. 5: Statistisch signifikante Parameter nach Überleben..... 54

1. Einleitung

1.1 Hintergrund

Die intensivmedizinische Behandlung schwerstkranker, multimorbider Patienten ist eine absolute Herausforderung für alle Teile des Behandlungsteams. Insbesondere bei Patienten mit mehreren gleichzeitig vorliegenden Erkrankungen müssen klinische Entscheidungen nicht selten auf Basis einer unzureichenden Datenlage getroffen werden, da Therapiemaßnahmen oft nur auf ihren Effekt hinsichtlich eines bestimmten Krankheitsbildes untersucht wurden. Daher erscheint es notwendig, in zunehmendem Maße Wechselwirkungen verschiedener Krankheitsbilder untereinander zu untersuchen, um Therapiemaßnahmen bei komplex erkrankten Patienten besser einordnen zu können. Hierzu wurden in den vergangenen Jahren zahlreiche Artikel veröffentlicht z.B. (Pelosi und Vargas 2012). Neben recht offensichtlichen Wechselwirkungen wie physikalischen Druckverteilungen in umliegende Gewebe, kommen auch bisher wesentlich schlechter verstandene, biochemische und neurologische Vorgänge hinzu, die als „organ crosstalk“ bezeichnet werden.

Zwei besonders häufig miteinander assoziierte und direkt voneinander abhängige Krankheitsbilder sind das akute Lungenversagen (acute respiratory distress syndrome, ARDS) und das abdominelle Kompartmentsyndrom (ACS). Beide gehen mit einer hohen Letalität einher (Khot et al. 2019; Rubenfeld et al. 2005). Die Sterblichkeitsangaben variieren für das ACS von 15 – 35 % (behandelt) bis > 90 % (unbehandelt) und für das ARDS alters- und schweregradabhängig von 20 bis über 60 % bei leitliniengerechter Intensivtherapie.

Die vorliegende Arbeit beschäftigt sich mit dem Sonderfall einer notwendigen Notfalllaparotomie als Ultima Ratio bei abdominellem Kompartmentsyndrom und gleichzeitig bestehendem akuten Lungenversagen.
Im Folgenden sollen zunächst die beiden untersuchten Krankheitsentitäten vorgestellt werden.

1.2 Das akute Lungenversagen (Acute Respiratory Distress Syndrome, ARDS)

1.2.1 Historie

Seit Anfang des 19. Jahrhunderts wurde das klinische Bild des akuten Lungenversagens als „Lungenödem ohne Herzversagen“ (Laennec und Forbes 1823) beschrieben. Der Begriff „acute respiratory distress syndrome“, kurz ARDS, wurde erstmals 1967 von Ashbaugh (Ashbaugh et al. 1967) verwendet und bezog sich auf Beobachtungen an zwölf Patienten, bei denen Symptome ähnlich der akuten Ateminsuffizienz bei Neugeborenen beobachtet wurden. Dementsprechend wurde schon damals eine Rolle des alveolären Surfactant in der Pathogenese der Erkrankung postuliert, die für das frühkindliche Atemnotsyndrom bereits bekannt war. Auch Grundlagen der heutigen Beatmungstherapie, wie die Verhinderung von Atelektasen durch Applikation eines hohen endexpiratorischen Drucks (PEEP) bei beatmeten Patienten wurden beschrieben.

Seitdem wurde aufgrund seiner Häufigkeit und seiner potentiell hohen Letalität das ARDS zu einem Behandlungs- und Forschungsschwerpunkt der internationalen Intensivmedizin. Dies insbesondere, da kritische Erkrankungen, die ohne moderne intensivmedizinische Interventionen häufig letal verlaufen, mit einer erhöhten Inzidenz für ein ARDS einhergehen. Hierzu zählt beispielsweise der septische Schock. (Braune und Kluge 2013)

Die Inzidenz des ARDS wurde in der großen internationalen LUNG-SAFE-Studie 2014 mit 10,4 % aller auf Intensivstationen aufgenommenen Patienten angegeben (Bellani et al. 2016). In die Studie waren fast 30.000 Patienten aus 50 Ländern eingeschlossen worden.

Bezogen auf die Allgemeinbevölkerung schwanken die Inzidenzangaben für das ARDS zwischen 5 und 33,8 pro 100.000 Einwohner (Kluge und Siewecke 2019). Die Letalität in Deutschland wird mit 46 % angegeben (Dodoo-Schittko et al. 2018). Zahlreiche Therapiekonzepte wurden über die Jahre aufgestellt und oft wieder verworfen oder eingeschränkt. Weiterhin bleibt die Letalität des ARDS in Abhängigkeit vom Schweregrad hoch. So bildeten sich aufgrund der großen intensivmedizinischen Bedeutung des ARDS interdisziplinäre, nationale und internationale Forschungsnetzwerke zur Bündelung wissenschaftlicher Bemühungen wie das ARDS-Netzwerk (ardsnetzwerk.de) in Deutschland oder das NHLBI ARDS Network (ardsnet.org) in den USA.

1.2.2 Pathophysiologie

Pathophysiologisch liegt dem ARDS eine generalisierte entzündliche Reaktion der Lunge auf eine entweder organeigene oder eine extrapulmonale Erkrankung zugrunde. Die Reaktion auf eine organeigene Erkrankung, oft eine Pneumonie, wird als primäres ARDS bezeichnet, die Mitreaktion auf eine extrapulmonale Grunderkrankung als sekundäres ARDS.

Gemeinsame Ursache beider Syndrome ist ein generalisiertes alveoläres Kapillarleck durch eine als überschießend angesehene Immunreaktion auf infektiologische, chemische oder physikalische Auslöser.

Wie bei anderen Erkrankungen mit einer immunologischen Überaktivierung, etwa der Sepsis, sind die zugrundeliegenden Pathomechanismen extrem komplex und bis heute nicht vollständig verstanden. Ein erschwerender Umstand in der Grundlagenforschung ist die Tatsache, dass tierexperimentell gewonnene Daten nicht ohne Weiteres auf den Menschen übertragbar und entsprechend oft nicht klinisch verwertbar sind (Matthay, Ware und Zimmerman 2012). Das Auftreten unterschiedlicher immunologischer Subgruppen wird postuliert (Viswan et al. 2019; Bos et al. 2019) und ist Gegenstand aktueller Forschung. Die Ergebnisse waren jedoch nicht kongruent genug um bisher Eingang in Behandlungsempfehlungen finden zu können. Die von Calfee (Calfee et al. 2014) beschriebene Einteilung in eine hypoinflammatorische und eine hyperinflammatorische Subgruppe wird allerdings zunehmend als praxisrelevant angesehen (Karagiannidis, Bein und Windisch 2020) und könnte die Behandlungsstrategien des ARDS in Zukunft verändern.

Des Weiteren wurde eine große Zahl an patientenimmanenten Risikofaktoren für die Entwicklung eines ARDS beschrieben. Neben „Lifestyle“ - Faktoren wie Alkoholkonsum (Moss et al. 1996) und Rauchen (Calfee et al. 2011) wurden diverse Gene als mögliche Risikofaktoren identifiziert. Die meisten dieser Gene sind Teil der Regulierung von Inflammation. Aufgrund nicht vorhandener Therapieansätze und normalerweise unbekanntem Genstatus der Patienten, sind diese Erkenntnisse in der Klinik jedoch (noch) nicht praxisrelevant.

Als essentiell für den Behandlungserfolg scheint vielmehr eine frühestmögliche Diagnosestellung mit zügiger Einleitung einer konsequenten Therapie bzw. die Würdigung von klinischen Risikofaktoren (s.u.) zu sein, um eine ausgeprägte Derangierung der Immunantwort präventiv verhindern zu können.

Da dies in der klinischen Praxis nicht immer möglich ist, werden wohl auch weiterhin schwere Verläufe des ARDS eine klinische Herausforderung bleiben.

Risikofaktoren	
Primäres ARDS	**Sekundäres ARDS**
Pneumonie Aspiration von Magensaft Lungenkontusion Inhalationstrauma Beinahe-Ertrinken	Sepsis (extrapulmonaler Fokus) Schweres Trauma oder hämorrhagischer Schock Größeres Verbrennungstrauma Pankreatitis Bluttransfusion Medikamentös-toxisch Koronarbypass-OP Reperfusion nach Lungentrans-plantation oder -embolektomie

Tab. 1: Häufige Risikofaktoren für ein ARDS nach Thompson et al. (Thompson, Chambers und Liu 2017)

Die Entzündungsreaktion beim ARDS wird klassischerweise in drei Phasen eingeteilt:

1. Exsudative Phase

Die exsudative Phase umfasst in etwa die erste Woche des Krankheitsverlaufes. Aufgrund einer generalisierten inflammatorischen Reaktion kommt es zu einem alveolären Kapillarleck mit konsekutivem Einstrom von Flüssigkeit in das Interstitium und den Alveolarbereich. Hierdurch wird die alveoläre Diffusionsstrecke vergrößert und Gasaustauschstörungen sind die Folge. Bei diesen Vorgängen scheint das angeborene Immunsystem mit Aktivierung von Danger Associated Molecular Patterns (DAMPs) und Toll-Like-Rezeptoren (TLRs) eine wesentliche Rolle zu spielen (Matthay, Ware und Zimmerman 2012).

Führende Effektorzellen dieser Phase sind neutrophile Granulozyten, deren Anzahl direkt mit der Krankheitsschwere korreliert (Potey et al. 2019). Sie bewirken durch

Ausschüttung freier Sauerstoffradikale eine direkte chemische Schädigung der pulmonalen Strukturen.
Eine Aktivierung von Alveolarmakrophagen führt über die Freisetzung diverser proinflammatorischer Zytokine wie Interleukin-1, -6, -8 und Tumornekrosefaktor α zu einer weiter verstärkten und protrahierten Inflammation und über einen diffusen Alveolarschaden zum Einstrom proteinhaltiger Flüssigkeit.
Hierdurch wird der alveoläre Surfactant-Film inaktiviert, auch die Neubildung von Surfactant ist durch den apoptotischen Untergang von Typ-II-Alveolarzellen im Rahmen der Entzündungsreaktion stark vermindert.
Folge davon ist eine vermehrte Bildung von Atelektasen, physikalisch bedingt vor allem in den dorsobasalen Lungenabschnitten. Hinzu kommen Kapillarthrombosen durch Gerinnungsaktivierung, welche letztendlich zu einem stark eingeschränkten Ventilations-/Perfusionsverhältnis führen. Siehe auch Abb. 1.

2. Proliferative Phase
Sie beginnt nach etwa einer Woche mit dem Rückgang des Kapillarlecks. Durch aktiven Transport von Elektrolyten und nachfolgendem Wasserrückfluss werden alveoläre Ödeme abgebaut. Hierbei beteiligt sind Na-/K-ATPasen und Aquaporine (Matthay, Ware und Zimmerman 2012). In den betroffenen Bereichen der Lunge werden die durch Exsudation entstandenen hyalinen Membranen zunehmend fibrotisch umgebaut, es kommt zu einer Konsolidierung. Histologisch zeigt sich eine Hyperplasie von Typ-II-Alveolarzellen. Des Weiteren beginnen Makrophagen mit der Beseitigung von Zelldetritus.

3. Fibrotische Phase
Histologisch zeigen sich durch Fibrosierung verdickte Kapillarwände und fibrotische Umbauvorgänge der entzündlichen Läsionen. Mit fortschreitender Erholung bleibt es im längerfristigen Verlauf bei den meisten Patienten bei einer eher geringen Fibrosierung der Strukturen.

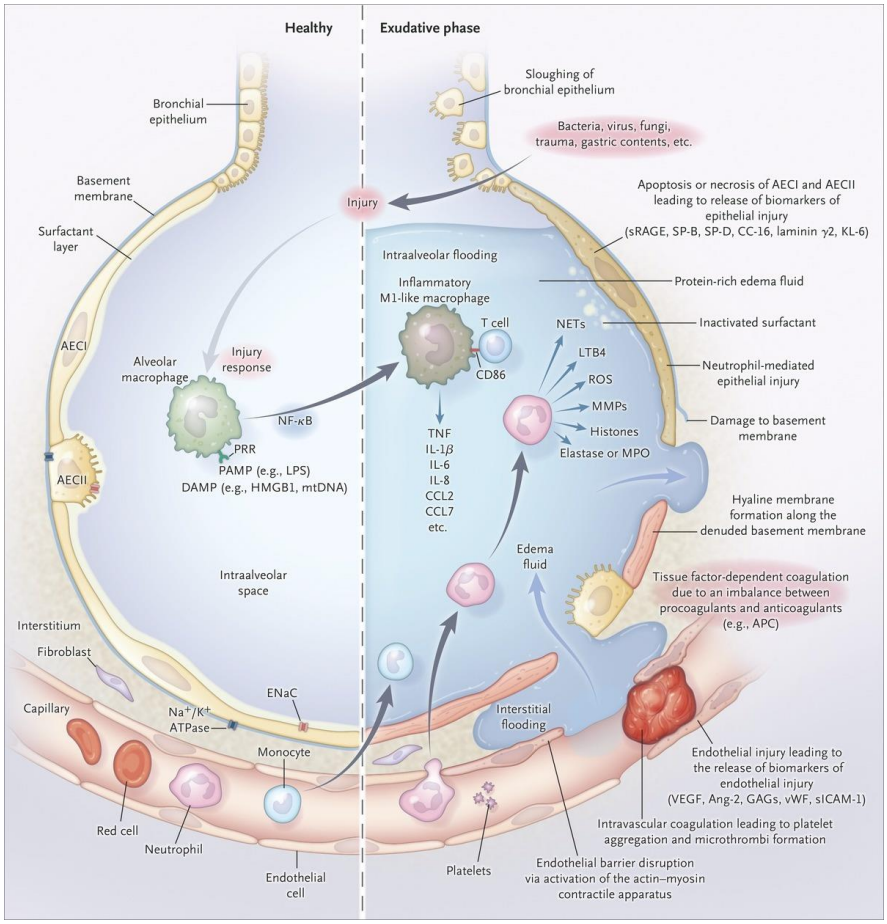

Abb. 1: Pathophysiologie des ARDS (Thompson, Chambers und Liu 2017)

1.2.3 Die Berlin-Definition des ARDS

Nach zunächst uneinheitlichen Kriterien für das akute Lungenversagen, die eine wissenschaftliche Erforschung erschwerten, wurde nach internationalen Bestrebungen eine vereinheitlichte Definition erreicht. Das ARDS wird aktuell im europäisch-amerikanischen Konsens nach der Berlin-Definition von 2012 (Ranieri et al. 2012) definiert als sich schnell (innerhalb einer Woche) entwickelnde, respiratorische Verschlechterung mit radiologisch bipulmonalen Infiltraten (siehe Abb. 2), die nicht vollständig durch eine kardiale Genese, eine Raumforderung, einen Erguss oder einen Lungenkollaps zu erklären sind.

Wie oben bereits beschrieben, werden nach der auslösenden Ursache ein primäres und ein sekundäres ARDS unterschieden.

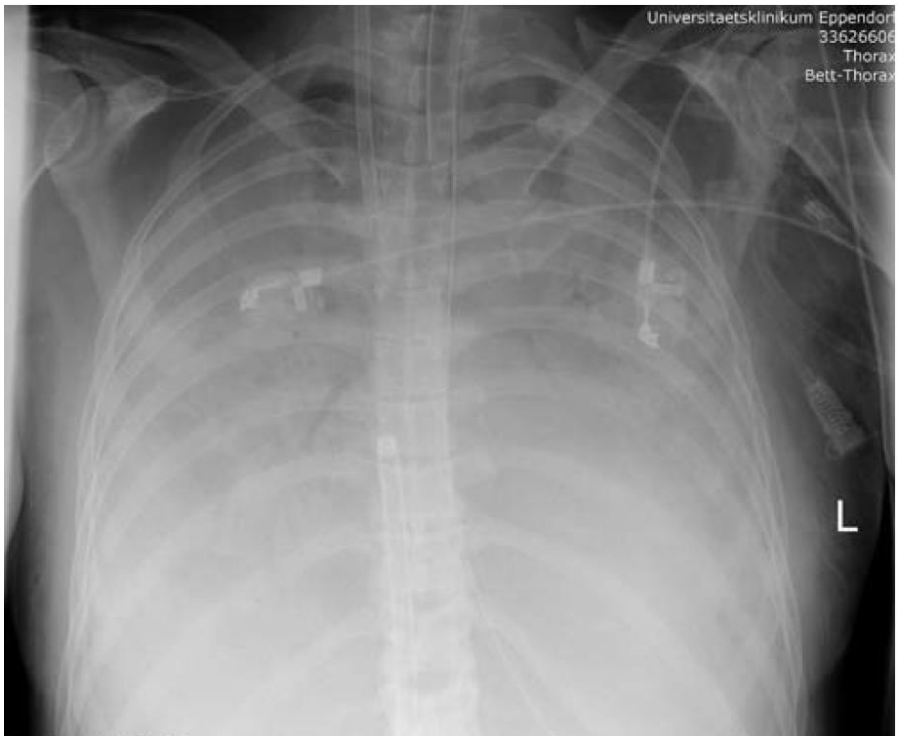

Abb. 2: Röntgenbild des Thorax mit bipulmonalen Infiltraten bei ARDS

(Braune und Kluge 2013)

Anhand der funktionellen Oxygenierungsstörung wird eine Schweregrad-Einteilung vorgenommen. Für diese Einteilung wird der Horowitz-Index oder Oxygenierungsindex, der den klinisch gebräuchlichsten Wert zur Einschätzung der pulmonalen Oxygenierungsfähigkeit darstellt, verwendet. Er ist als Quotient aus dem arteriellen Sauerstoffpartialdruck und der Sauerstoffkonzentration in der Inspirationsluft (PaO_2/FiO_2) definiert und soll unter bestimmten Umständen ein Letalitätsprädiktor sein (Cooke et al. 2008).

Es werden nach der Berlin-Definition drei Schweregrade des ARDS unterteilt:

HI = 201 - 300 mmHg:	mild
HI = 101 - 200 mmHg:	moderat
HI ≤ 100 mmHg:	schwer

Die Werte gelten für invasiv beatmete Patienten mit einem positiven endexpiratorischen Druck (PEEP) von mindestens 5 cmH_2O.

1.2.4 Therapeutische Grundprinzipien

Da nach heutigem Wissenstand das ARDS Ausdruck einer generalisierten Entzündungsreaktion ist, fußen wichtige Therapieeckpunkte auf dem Ziel, diese Reaktionen zu dämpfen – bzw. nicht weiter anzufachen – um weitere immunologische Lungenschädigungen zu umgehen. Des Weiteren zielen sie auf das Vermeiden, bzw. Wiedereröffnen atelektatischer Lungenabschnitte ab. Ergänzend werden zudem allgemein-supportive Maßnahmen empfohlen.
Im Folgenden soll eine kurze Zusammenfassung der wichtigsten Maßnahmen anhand der aktuellen deutschen S3-Leitlinie gegeben werden (Fichtner et al. 2017).

Lungenprotektive Beatmung

Mit abnehmender Diffusionskapazität der Lunge steigt die für einen ausreichenden Gasaustausch notwendige Atemarbeit, es droht eine muskuläre Erschöpfung mit akuter respiratorischer Insuffizienz.
Um die Atemarbeit zu erleichtern und um das Sauerstoffangebot in der Einatemluft zu erhöhen, können bei einem milden ARDS (Horowitz-Index > 200) und eingeschränkt auch beim moderaten ARDS (HI > 100) nicht invasive Beatmungsformen (NIV) oder eine High-Flow-Sauerstofftherapie eingesetzt werden. Ihre Vorteile liegen u.a. in der geringen mechanischen Belastung der Lunge und der erhaltenen Atemwegsclearance durch die Möglichkeit des Hustens durch den Patienten sowie durch eine bessere Aktivität des tracheobronchialen Flimmerepithels im Vergleich zum intubierten Patienten. Eine Analgosedierung ist zudem nicht erforderlich.
Da über diese nichtinvasiven Verfahren jedoch nur begrenzte intrapulmonale Druckniveaus erreicht werden können, kann der Kollaps von Atemwegsanteilen mit

Atelektasenbildung bei einigen Patienten nicht ausreichend verhindert werden und es droht eine progrediente Verschlechterung der Lungenfunktion. Beim schweren ARDS werden daher im Regelfall die Intubation und invasive Beatmungsformen empfohlen. Potentielle Nachteile sind beatmungsinduzierte Lungenschäden (Ventilator Induced Lung Injury = VILI) sowie eine erhöhte Rate nosokomialer Infektionen.
Prinzipiell werden bei der invasiven Beatmung verschiedene Schädigungsmechanismen unterschieden:

1. Volutrauma: Überdehnung der Lunge durch zu hohe Atemzugvolumina

2. Barotrauma: Gewebeschädigung durch zu hohe Beatmungsdrücke

3. Atelektrauma: Gewebeschädigung durch Scherkräfte, die an periodisch (in der Exspiration) kollabierenden Atemwegsanteilen bei der inspiratorischen Wiedereröffnung entstehen.

Eine optimale Beatmung würde also zur Vermeidung von Atelektraumata alle Atemwege auch in der Exspiration offenhalten. Dies wird theoretisch durch die Applikation eines auch endexspiratorisch nicht unterschrittenen Dauerdrucks (Positive Endexspiratory Pressure = PEEP) erreicht. Zudem sollten hohe Beatmungsdrücke und hohe Atemzugvolumina vermieden werden (Prävention von Volutraumata und Barotraumata).
Diese theoretischen Überlegungen sind jedoch in der Praxis der Beatmung einer ARDS-Lunge nicht vollständig zu erfüllen, da Teile der Lunge atelektatisch und mit Sekret gefüllt sind, andere jedoch offen und wenig beeinträchtigt (siehe Abb. 3).
Versucht man nun, die atelektatischen Lungenanteile durch hohe Drücke zu öffnen, schädigt man die noch unversehrten Lungenabschnitte, während eine zu vorsichtige Beatmung der geöffneten Lungenabschnitte zu weiterer Atelektasenbildung führen würde. Die optimalen Beatmungseinstellungen sind daher hochgradig individuell und das theoretische Optimum ist in der Praxis nicht erreichbar.
Es gilt einen bestmöglichen Kompromiss aus eher höheren PEEP-Werten und nicht zu hohen Inspirationsdrücken zu finden.

Eine alltagstaugliche Möglichkeit der orientierenden PEEP-Einstellung ist die Verwendung von Standardtabellen, die PEEP-Werte in Abhängigkeit vom Gasaustausch der Lunge vorschlagen (siehe Tab. 2). Diese berücksichtigen zwar keinerlei individuelle Besonderheiten des Patienten und dürfen somit nur als Orientierung dienen, ihre Anwendung ist theoretisch elaborierteren Methoden jedoch im Outcome nicht unterlegen. Die oben genannte Leitlinie bietet zwei verschiedene PEEP-Tabellen an, die aus der ALVEOLI-Studie des ARDS-Networks (Brower et al. 2000) stammen:

FiO_2	0.3	0.4	0.4	0.5	0.5	0.6	0.7	0.7	0.7	0.8	0.9	0.9	0.9	1.0
PEEP	5	5	8	8	10	10	10	12	14	14	14	16	18	18-24

FiO_2	0.3	0.3	0.3	0.3	0.3	0.4	0.4	0.5	0.5	0.5-0.8	0.8	0.9	1.0	1.0
PEEP	5	8	10	12	14	14	16	16	18	20	22	22	22	24

Tab. 2: „Low-PEEP“ und „High-PEEP“-Tabelle der ALVEOLI-Studie in cmH_2O

Die Applikation von höheren PEEP-Werten scheint laut dieser Studie beim schweren ARDS Vorteile bei der Oxygenierung zu bieten, jedoch keinen Einfluss auf die Letalität zu haben. Die praktische Anwendung von PEEP-Werten > 18 cmH_2O ist im klinischen Alltag zudem durch zunehmende Kreislaufdepression (Dorinsky und Whitcomb 1983) nicht immer durchführbar. So führt ein hoher PEEP zu verstärkter rechtsventrikulärer Belastung und extrathorakal zu einer venösen Stauung. Er zählt deshalb auch zu den Risikofaktoren für erhöhte intraabdominelle Drücke (siehe Tab. 3 im nächsten Kapitel).

Ebenso müssten für ein ausreichendes Atemminutenvolumen meistens zu hohe Spitzendrücke gewählt werden.

Da zwischen beiden Tabellen kein signifikanter Outcome-Unterschied bestand, findet in der klinischen Praxis die „Low-PEEP“-Tabelle häufiger Anwendung.

Diese ist auch besser mit den weiteren, ebenfalls evidenzbasierten Eckpunkten der protektiven Beatmungstherapie vereinbar.

Nach aktueller Studienlage, die auf der Forschung des ARDS-Networks begründet ist (Brower et al. 2000), zeig das Einhalten dreier Richtwerte für die invasive Beatmung ein verbessertes Überleben (Amato et al. 2015). Diese wurden daher

auch als Empfehlungen in die aktuellen S3-Leitlinien für Beatmung (Fichtner et al. 2017) übernommen:

1. Tidalvolumina ≤ 6 ml/kgKG (bezogen auf Standardgewicht, s.u.)
   Standard-KG Frau = 45.5 + 0.91 x (Größe [cm] - 152.4) und
   Standard-KG Mann = 50 + 0.91 x (Größe [cm] - 152.4)
2. Endinspiratorische Drücke ≤ 30 cmH_2O
3. Inspiratorische Druckdifferenz („driving pressure“) ≤ 15 cmH_2O

Durch Einhaltung dieser Eckpunkte sollen die pulmonalen Scherkräfte minimiert und direkte Lungenschädigungen sowie eine sekundär verstärkte Ausschüttung inflammatorischer Mediatoren vermieden werden.
Die Vermeidung beatmungsassoziierter Lungenschädigungen ist dabei so relevant für das Überleben, dass unter Beachtung weiterer Erkrankungen wie intrakranieller Hypertension, pulmonal-arterieller Hypertension oder auch akuter myokardialer Insuffizienz, eine moderate Hyperkapnie bis zur respiratorischen Azidose mit einem pH von 7,2 toleriert wird, ohne die Beatmungsparameter weiter zu eskalieren. Dies wird „permissive Hyperkapnie“ genannt (Amato et al. 1998).

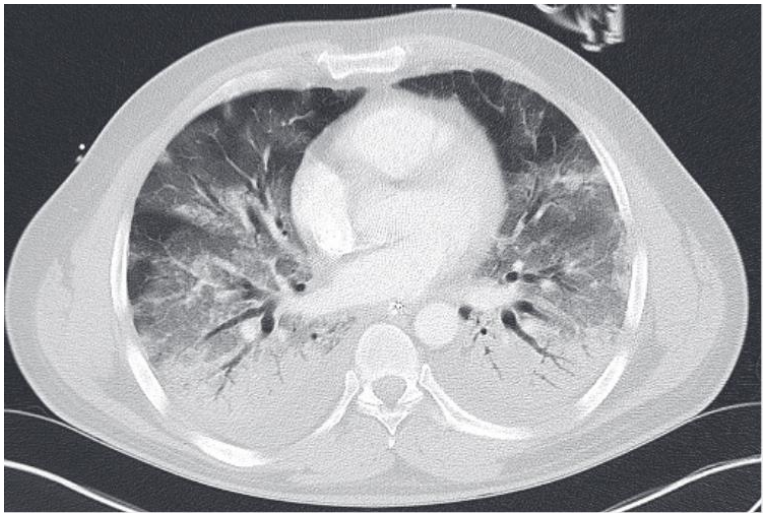

Abb. 3: CT Thorax mit dorsalen Infiltraten bei ARDS (Gottschaldt und Reske 2018)

Bei schwerster respiratorischer Insuffizienz wird schließlich der Einsatz eines extrakorporalen Lungenersatzverfahrens erwogen. Hierunter sollten Beatmungseinstellungen auf maximal lungenprotektive Einstellungen deeskaliert werden.

Extrakorporale Lungenersatzverfahren / Extrakorporale Membranoxygenierung

Wenn unter protektiver Beatmung kein akzeptabler Gasaustausch mehr erreichbar ist, sollte der Einsatz eines extrakorporalen Lungenersatzverfahrens evaluiert werden. Hierbei wird über eine großlumige Kanüle Blut aus dem Kreislauf entnommen und über eine Membran (Oxygenator) geleitet, an der ein Gasaustausch – also eine Oxygenierung und Decarboxylierung des Patientenblutes – stattfinden kann. Anschließend wird das Blut über eine zweite Kanüle oder in selteneren Fällen über das zweite Lumen einer doppellumigen Kanüle in den Körper des Patienten zurückgegeben. Je nach Anforderungen und patientenspezifischen Risikofaktoren stehen verschiedene Lungenersatzverfahren zur Auswahl:

ECCO$_2$R (engl.: „Extracorporeal CO_2 – Removal“): Dies stellt ein passives – also pumpenfreies – System dar, bei dem das durch eine arterio-venöse Kanülierung entstehende Druckgefälle als Antrieb für den Blutfluss genutzt wird. Aufgrund dessen können mit dieser Geräteklasse nur geringe Flüsse von 1-2 l/min erreicht werden und dies auch nur bei ausreichend hohen Blutdrücken. Solch niedrige Flussraten sind zwar für eine verbesserte Decarboxylierung ausreichend, die Oxygenierung kann aber nur in geringem Ausmaß beeinflusst werden. Vorteil dieser Systeme ist die etwas geringere Invasivität durch eine kleinere Austauschmembran im Vergleich zu leistungsfähigeren ECMO-Systemen und dadurch die Möglichkeit einer schwächeren Antikoagulation. Somit sind ECCO$_2$R-Systeme besser bei Traumapatienten einsetzbar, solange diese blutdruckstabilisierbar sind. Zudem ist das System in Anschaffung und Betrieb etwas kostengünstiger als die aktiven, pumpenbetriebenen ECMO-Varianten.

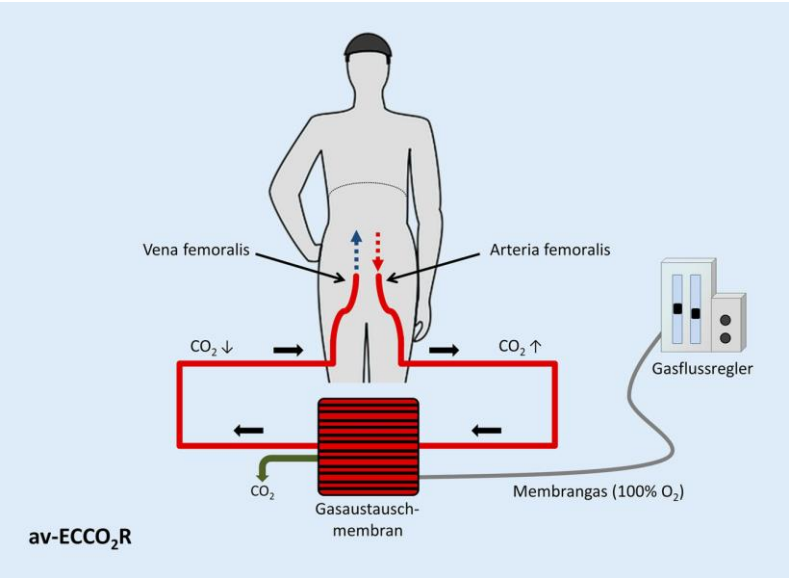

Abb. 4: Schematischer av-ECCO2R-Kreislauf mit arterio-venöser Flussrichtung (Braune und Kluge 2013)

vv-ECMO: Sie bildet das klassische extrakorporale Lungenersatzverfahren. „vv“ steht hierbei für eine veno-venöse Kanülierung. Sowohl Oxygenierung als auch Decarboxylierung können bei einem pumpengetriebenen Fluss von ca. 4 l/min weitgehend ersetzt werden. Die im Vergleich zur $ECCO_2R$ notwendige stärkere Antikoagulation begünstigt jedoch Blutungskomplikationen. Durch die aktive Pumpe und den größeren Oxygenator ist auch die Traumatisierung von Blutbestandteilen stärker. Hieraus folgen eine vermehrte Hämolyse und eine Aktivierung des Gerinnungssystems. Sowohl die notwendige Antikoagulation als auch die ungewollten Blutreaktionen konnten durch technischen Fortschritt in den letzten Jahren deutlich verringert werden.

Auf dem Markt gibt es auch Geräte, die zwar eine aktive Pumpe besitzen, jedoch mit kleineren Oxygenatoren und niedrigeren Flüssen arbeiten als die klassischen vv-ECMOs und somit eine Zwischengruppe bilden.

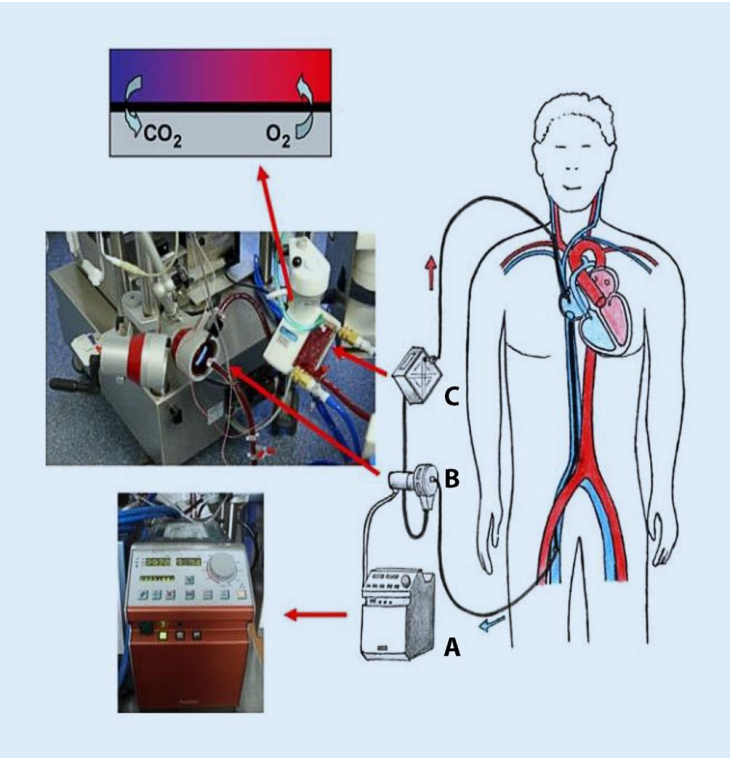

Abb. 5: Schematische Darstellung einer vv-ECMO

A: Bedienkonsole, B: Blutpumpe, C: Oxygenator. Aus: (Lebiedz, Kluge und Braune 2016)

va-ECMO: Diese Variante ermöglicht im Vergleich zur vv-ECMO zusätzlich zum Gasaustausch eine pumpengetriebene Kreislaufunterstützung durch arterielle Rückgabe des Blutes (= veno-arterielle Kanülierung). Dieses Verfahren wird vornehmlich im kardiogenen Schock oder auch im Sinne einer erweiterten, prolongierten Reanimation eingesetzt. Sie stellt eine Art „Herz-Lungen-Maschine“ dar. Die notwendige Kanülierung großer Arterien (oft A. femoralis) kann sowohl schwere, hochakute Blutungskomplikationen als auch kritische Minderperfusionen der betroffenen Extremität hervorrufen. Letzteres kann häufig durch den Einsatz einer sogenannten Perfusionskanüle, die distal der Hauptkanüle in die Arteria femoralis platziert wird, vermieden werden.

Bei vorhandenem linksventrikulärem Auswurf ist zudem die Entstehung einer Wasserscheide zwischen dem kardialen Auswurf, der potentiell schlecht oxygeniert sein könnte und dem ECMO-Auswurf möglich. Dieses sog. „Harlekin-Syndrom“ birgt

die Gefahr hypoxischer Schädigungen insbesondere in den Versorgungsbereichen der ersten Aortenabgängen.

Die Auswahl des für einen Patienten passenden Verfahrens leitet sich aus der Ausprägung der Gasaustauschstörung, der Kreislaufstabilität und den Begleiterkrankungen ab.
Gefürchtete Komplikationen von extrakorporalen Verfahren sind Gefäßverletzungen bei der Kanülierung oder sekundäre Gefäßperforationen, Dysbalance der Hämostase mit disseminierter Hämorrhagie oder Thrombosen, sowie Infektionen mit dann oft letalem Ausgang. Dies zeigt auch, dass Verfahren für den extrakorporalen Lungenersatz nur für eher kurzfristige „Bridging"-Therapien verwendbar sind. Unterschieden werden hierbei Überbrückungen zur Heilung, z.B. bei akuten Infektionen oder zur Lungentransplantation, z.B. bei terminalen Zuständen von chronischen Lungenerkrankungen wie Lungenfibrose, Mukoviszidose, etc.

Auch wenn durch technischen Fortschritt und jahrelange Erfahrungen die Komplikationsraten in der Anwendung von Lungenersatzverfahren deutlich abgenommen haben, bleiben eine Versorgung in entsprechenden Kompetenzzentren und eine strenge Patientenselektion für erfolgreiche Behandlungen essentiell (Combes et al. 2018). Somit stellen diese Verfahren keineswegs ein Allheilmittel dar und fehlende Outcomeverbesserung sind bei mangelnder Patientenselektion und fehlender Routine beschrieben (Brodie, Slutsky und Combes 2019).

Restriktive Volumengabe

Da bei bestehendem pulmonalem Kapillarleck intravenös gegebene Flüssigkeit binnen kurzer Zeit in das Interstitium und die Alveolen diffundiert, ist bei liberaler Volumengabe mit einer Verschlechterung des Gasaustausches durch eine steigende Diffusionsstrecke zu rechnen. Beim ARDS wird daher frühestmöglich eine negative Volumenbilanz angestrebt. Dies kann natürlich durch ein ggf. vorliegendes septisches Krankheitsbild erschwert werden.

Immunmodulation

Da das ARDS als überschießende Entzündungsreaktion angesehen wird, wurden Versuche unternommen, diese z.B. mittels Kortikosteroiden einzudämmen. Die Datenlage hierzu ist nicht eindeutig und es wird bei aktuell nicht nachgewiesenem Vorteil kein standardmäßiger Einsatz von Steroiden oder anderen immunmodulatorischen Ansätzen empfohlen. Es bleibt abzuwarten, ob die Einteilung in hyper- oder hypoinflammatorischen ARDS-Formen (Calfee et al. 2014) hier Änderungen bringen wird. Im Rahmen der COVID-Pandemie zeigte eine Behandlung z.B. mit Kortikosteroiden unter bestimmten Umständen Überlebensvorteile für Patienten (Wagner et al. 2021).

Weitere Maßnahmen im Rahmen der intensivmedizinischen Versorgung sind:

- Präventionsmaßnahmen gegen eine beatmungsassoziierte Pneumonie
- 30° Oberkörper-Hochlagerung
- Bauchlagerung bei einem Horowitz-Index < 150
- Entlastung relevanter Pleuraergüsse
- Ggf. Verabreichung pulmonaler Vasodillatoren
- Vermeidung unnötig tiefer Sedierung
- Maßnahmen zur Frühmobilisation

Auch wenn sich im längerfristigen Verlauf die Lungenfunktion nach einem durchgemachten ARDS wieder weitgehend erholt, bleiben die Patienten im Alltag oft eingeschränkt belastbar (Herridge et al. 2011). Neben körperlichen treten aber auch vor allem schwerwiegende psychische Langzeitfolgen wie rezidivierende depressive Episoden und Konzentrationsdefizite regelhaft auf (Sensen et al. 2017).

Wie im Folgenden ersichtlich werden die Therapie-Eckpunkte für die ARDS-Behandlung durch ein abdominelles Kompartmentsyndrom (ACS) teilweise konterkariert, bzw. unmöglich gemacht. So führt ein erhöhter intraabdomineller Druck zu einer Verschlechterung der Beatmungssituation und eine Bauchlagerung ist nach erfolgter Entlastungslaparotomie mit offenem Abdomen nicht immer durchführbar. Im folgenden Abschnitt wird das ACS näher beschrieben.

1.3 Das abdominelle Kompartmentsyndrom (ACS)

1.3.1 Historie

Erste Veröffentlichungen zu den Folgen erhöhten intrabdominellen Drucks stammen aus dem 19. Jahrhundert. Emerson et al. stellten dann im Jahr 1911 grundlegende Überlegungen zu intraabdominellen Druckverhältnissen und deren Verteilungen auf und berichteten über Folgen erhöhter abdomineller Druckzustände bei Versuchstieren bis hin zum Erstickungstod (Emerson 1911). 1947 untersuchten Bradley et al. den Einfluss eines erhöhten intraabdominellen Drucks auf die Nierenfunktion und den renalen Plasmafluss (Bradley und Bradley 1947), nachdem zuvor bereits Thorington und Schmidt (Thorington et al. 1923) über eine akute Anurie bei einem intraabdominellen Druck von über 30 mmHg im Tierversuch berichtet hatten. So wurden zunächst grundlegende Erkenntnisse auf diesem Gebiet gewonnen.

Eine erhöhte Aufmerksamkeit wurde den pathophysiologischen Prozessen bei erhöhten intraabdominellen Drücken im Rahmen der laparoskopischen Chirurgie zuteil, sodass deren physikalische Auswirkungen auf den Körper heute gut verstanden sind (Zaage 2005).

In den letzten Jahren konnte durch eine erhöhte Aufmerksamkeit die Inzidenz stark erhöhter Abdominaldrücke mit konsekutivem Organausfall, ein Krankheitsbild, das heute als abdominelles Kompartmentsyndrom (ACS) bezeichnet wird, verringert werden. In der Literatur wird jedoch hervorgehoben, dass Risikofaktoren für einen erhöhten intraabdominellen Druck zu selten erkannt werden und daher die Diagnosestellung zu selten und zu spät erfolgt (Holodinsky et al. 2013). Siehe auch Tabelle 3.

Durch ein konsequenteres Screening könnte die Inzidenz dieser mit einer hohen Letalität von etwa 30 % einhergehenden Erkrankung vermutlich noch weiter reduziert werden (Wise et al. 2015).

Die aktuelle Leitlinie zum ACS wurde 2013 von der World Society of Abdominal Compartement Syndrom (WSACS) publiziert (Kirkpatrick et al. 2013) und deren Umsetzung noch einmal aktueller praxisnah dargelegt (De Laet, Malbrain und De Waele 2020).

1.3.2 Definition und Pathophysiologie

Das abdominelle Kompartmentsyndrom entsteht prinzipiell durch eine Volumenzunahme in der abdomino-pelvinen Region mit einer konsekutiven intraabdominellen Drucksteigerung. Es ist definiert als deutlich erhöhter intraabdomineller Druck (nach der aktuellen Leitlinie > 20 mmHg) mit neu aufgetretenem Organversagen.

Vom ACS abzugrenzen ist eine isolierte intraabdominelle Hypertonie (IAH), welche keine Organausfälle zeigt.

Es werden analog dem ARDS nach der Lokalisierung der auslösenden Pathologie jeweils eine primäre und eine sekundäre Form des ACS unterschieden. Ein primäres ACS wird durch eine Erkrankung, ein Trauma oder eine Blutung direkt im abdomino-pelvinen Bereich verursacht, während ein sekundäres ACS Ausdruck einer intraabdominellen Volumenzunahme hervorgerufen durch eine primär extraabdominelle Erkrankung ist. Häufige Ursache für ein sekundäres ACS ist ein generalisiertes Kapillarleck z.B. bei einer Sepsis oder auch post reanimationem. Hier zeigen sich pathophysiologische Parallelen zum sekundären ARDS.

Der physikalische Grund für die konsekutive Drucksteigerung bei intraabdomineller Volumenzunahme sind die nur eingeschränkt dehnungsfähigen Begrenzungen des abdominellen Kompartiments, bestehend aus der Bauchdecke, den Rippen, der Wirbelsäule, den Psoasmuskeln, dem Zwerchfell und dem Beckenboden. Wie hier ersichtlich, bezieht sich die Druckerhöhung im abdominellen Kompartiment nicht unbedingt nur auf den eigentlichen intraperitonealen Raum, sondern schließt aus anatomischen Gründen auch das Retroperitoneum mit ein (Schneider, Scholz und Izbicki 2000).

Bei einer Druckerhöhung in diesen Kompartimenten vermindert sich zunächst durch Kompression der Vena cava inferior der venöse Rückstrom zum Herzen, was eine Verminderung des Herzzeitvolumens und eine venöse intraabdominelle Stauung nach sich zieht. Bei dann druckbedingt verminderter arterieller Blutversorgung kommt es im weiteren Verlauf hierdurch zu einer kritischen Durchblutungssituation mit progredienter Hypoxie intraabdomineller und retroperitonealer Organe (Cheatham et al. 2009).

Organdysfunktionen, die in diesem Zusammenhang auftreten, werden teilweise schon der venösen Stauung zugeschrieben, wie beispielsweise ein akutes Nierenversagen. Andere, wie eine intestinale Ischämie, treten erst später auf und

werden mehr als Ausdruck einer kompressionsbedingten, kritischen arteriellen Minderperfusion gesehen. Ebenso wird oft eine Verschlechterung der Beatmungssituation durch zunehmende basale Atelektasen und erhöhte Beatmungsdrücke aufgrund des nach kranial pressenden Zwerchfells, sowie steigende intrakranielle Drücke (ICP) berichtet. Man spricht aufgrund der weiteren Druckausbreitung von intraabdominell nach thorakal und intrakraniell auch vom Polykompartmentsyndrom (De Waele, Malbrain und Kirkpatrick 2015).

Bei weiter steigendem Druck und verschlechterter Durchblutung drohen Darmischämien mit konsekutiver Translokation intestinaler Pathogene in die Blutbahn, was regelhaft zu einem septischen Verlauf mit Multiorganversagen führt. Aufgrund tierexperimenteller Studien wird postuliert, dass auch bereits geringere intraabdominelle Druckerhöhungen durch eine verminderte mukosale Durchblutung zu einer Störung der intestinalen Barrierefunktion führen und septischen Verläufen Vorschub leisten könnten (Kirkpatrick et al. 2016; Cheng et al. 2013). Hierzu passend korreliert auch die abdominelle Hypertonie, welche insbesondere in ihrer sekundären Form oft Ausdruck einer schweren Allgemeinerkrankung ist, bei Intensivpatienten mit dem Outcome (siehe Abb. 6).

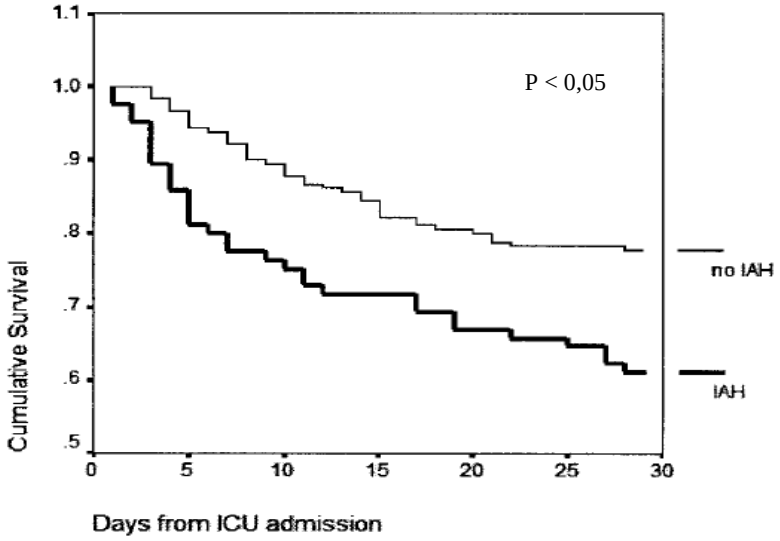

Abb. 6: Einfluss der intraabdominellen Hypertension (IAH) auf die Letalität (Malbrain et al. 2005)

Die biochemischen Prozesse hinter diesen Beobachtungen sind nicht vollständig verstanden. Versuche, Muster inflammatorischer Zytokine bei ACS-Patienten näher zu beschreiben, waren bisher nicht erfolgreich. Die heterogenen Ursachen des ACS und kleine Untersuchungskohorten in den einzelnen Studien könnten dies begründen (Xiao et al. 2015). Es konnte lediglich eine allgemeine Erhöhung proinflammatorischer Substanzen im Abdomen gemessen werden. So scheinen z.B. die Serumspiegel für CRP und Procalcitonin mit der Erkrankungsschwere zu korrelieren.

Noch besser als bei der IAH ist dagegen beim ACS die wichtige Rolle, die Störungen der Darmintegrität bei der Verstärkung und Aufrechterhaltung einer systemischen Entzündungsreaktion spielen, belegt (Haussner et al. 2019). So kann eine Störung der intestinalen Barrierefunktion über die Translokation immunaktiver Substanzen sowohl zu einem ARDS, als auch generell zu einem septischen Multiorganversagen führen (Otani und Coopersmith 2019). Die Mechanismen sind von den primär physikalischen Einwirkungen durch eine abdominelle Druckerhöhung (siehe Abb. 7) zu unterscheiden.

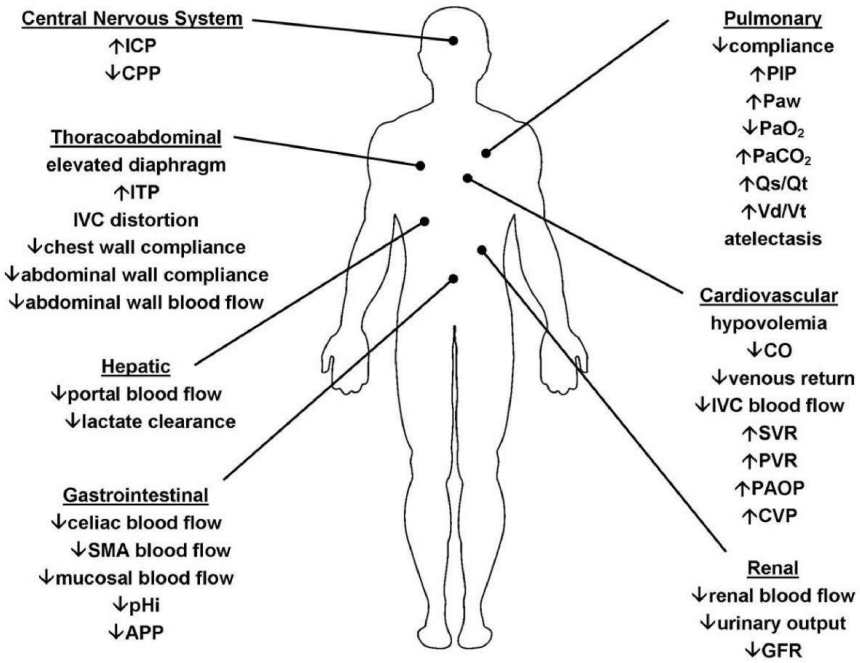

Abb. 7: Auswirkungen des abdominellen Kompartmentsyndroms (Cheatham et al. 2009)

1.3.3 Einteilung

Als klinischer Screeningparameter für den intraabdominellen Druck wird im Allgemeinen der Blasendruck (intra bladder pressure = IBP) verwendet. Dieser erscheint im Vergleich zu anderen Methoden am zuverlässigsten und praktikabelsten zu sein (Malbrain et al. 2014), hat jedoch auch Limitierungen (Johna et al. 1999).

Vom theoretischen Prinzip her kann die Messung des Blasendruckes nur dem IAP entsprechen, wenn ein hydrostatisches Gleichgewicht in der gesamten Abdominalkavität herrscht. Dies muss bei kritisch Kranken nicht zwingend gegeben sein. Für den Fall des iatrogenen Pneumoperitoneums, welches für die meisten Validierungsstudien zum IBP genutzt wurde, ist aber eine gute Korrelation von IBP und IAP gezeigt worden. Dies ist für Werte bis 12 mmHg gut untersucht (s.o.) und scheint auch bis 20 mmHg mit etwas geringerer Genauigkeit zuzutreffen (Al-Abassi, Al Saadi und Ahmed 2018). Werte für höhere intraabdominelle Drücke sind lediglich im Tierversuch, aus ethischen Gründen jedoch nicht beim Menschen, validiert.

Die Messung des IBP soll nach Einbringung von bis zu 25 ml steriler Kochsalzlösung (0,9 %) über einen liegenden Blasenkatheter in flacher Rückenlage bei entspannter Bauchmuskulatur und optimalerweise in Exspiration erfolgen. Der Druckabnehmer soll auf Höhe der Medioaxillarlinie genullt werden. Als Einheit für den Blasendruck werden mmHg empfohlen, vereinzelt werden in der Literatur auch Werte in cmH_2O verwendet. Der Umrechnungsfaktor von mmHg zu cmH_2O beträgt 1,3595.

Als Normalwert bei kritisch Kranken wird in den aktuellen Leitlinien ein Wert von 5-7 mmHg angegeben. Es wird aber auch darauf hingewiesen, dass viele Variablen wie Körperposition, Adipositas und mechanische Beatmung einen relevanten Einfluss auf den IAP haben und Normalwerte daher in diesen Situationen schwieriger zu definieren sind. So finden sich bei adipösen Patienten zum Teil Werte für Blasendrücke, die bereits die Kriterien einer IAH nach der aktuell gültigen Leitlinie erfüllen.

Nach dem Blasendruck werden vier Schweregrade der intraabdominellen Hypertension unterschieden:

Grad I: 12-15 mmHg
Grad II: 16-20 mmHg
Grad III: 21-25 mmHg
Grad IV: > 25 mmHg

Das Risiko für die Entwicklung eines ACS mit Organversagen steigt zwar mit dem intraabdominellen Druck, die Angabe eines scharfen Cutoff-Wertes um neu auftretende Organversagen einem ACS zuzuordnen, könnte jedoch aufgrund individueller Unterschiede und der anatomisch bedingt möglicherweise eingeschränkten Aussagekraft des Blasendruckes (s.o.) als schwierig anzusehen sein.
Die aktuelle Leitlinie geht von einem Wert > 20 mmHg als ausreichend wahrscheinliche Ursache eines Organversagens aus, um die Diagnose ACS aufgrund des Blasendrucks zu stellen.
Weitere diagnostische Hinweise auf ein ACS können im Abdomen CT gewonnen werden. Hier sind neben der Detektion pathologischer Befunde auch Verhältnismessungen des abdominellen Längs- und Querdurchmesser möglich. Das sogenannte „Round Belly Sign“ ist nach Bouveresse (Bouveresse, Piton und Delabrousse 2017) als Verhältnis > 0,8 aus maximalem anterior-posteriorem und transversalem abdominellem Durchmesser definiert. Ein anderes Diagnostikum ist das Verhältnis aus Abdomenhöhe und Höhe des Peritonealraums (Peritoneal- to-Abdominal Height Ratio = PAR), welches bei Werten ≥ 0,52 mit einem erhöhten intraabdominellen Druck korreliert (Bouveresse et al. 2019) (siehe Abb. 8 und 9).

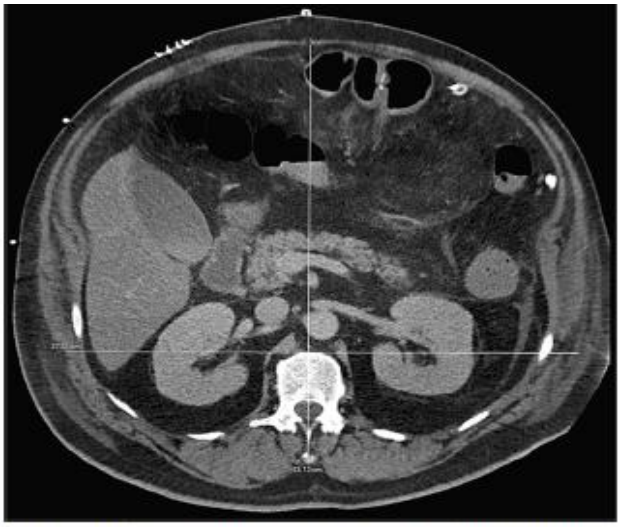

Fig. 1 Contrast-enhanced CT. Positive round belly sign (ratio of maximal anteroposterior to transverse abdominal diameter exceeding 0.8) in a patient suffering from proven ACS

Abb. 8: „Round Belly Sign“ (Bouveresse, Piton und Delabrousse 2017)

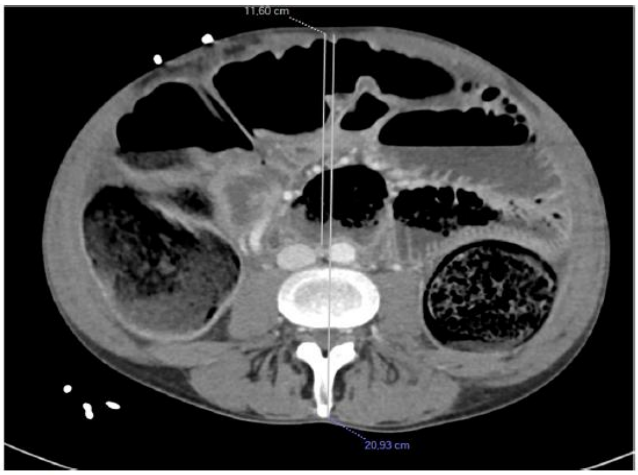

Fig. 3 Contrast-enhanced CT. A 52-year-old patient with obstruction, suffering from ACS at the time of the examination. The PAR was 0.55 (arrows), the IVP was > 20 mmHg, and the RBS was positive

Abb. 9: Peritoneal- to-Abdominal Height Ratio (Bouveresse et al. 2019)

1.3.4 Therapeutische Grundprinzipien

Wie bereits erwähnt, wird in der Literatur wiederholt darauf hingewiesen, dass Risikofaktoren für IAH und ACS zu selten erkannt und dementsprechend Blasendrücke zu selten gemessen werden. Dies führt zu verspätetem Ergreifen präventiver Maßnahmen, bzw. zu verspäteten Diagnosestellungen mit potentiell schwerwiegenden Folgen. Tabelle 3 gibt eine Auswahl an evaluierten Risikofaktoren für die IAH wieder, die an eine Blasendruckmessung denken lassen sollten:

Risikofaktoren einer IAH
Pankreatitis
Intraabdomineller Infekt oder Abszess
Gastroparese
Azidämie
Hypothermie
Schock oder Hypotension
Hohe APACHE-II und SOFA-Scores
Massentransfusion oder stark positive Volumenbilanz
Sepsis
Invasive Beatmung, insbesondere PEEP > 10 mmHg
Schwere Traumata
Vorausgegangene abdominelle Operation
Pneumoperitoneum oder peritoneale Flüssigkeitsansammlungen
Bauchlagerung
Adipositas

Tab. 3: Risikofaktoren für eine IAH (Holodinsky et al. 2013)

Hinzu kommen noch weitere Faktoren, die nicht in Studien untersucht wurden, jedoch aus logischen Überlegungen mit guter Sicherheit Risikofaktoren darstellen sollten, wie ein distendiertes Abdomen, eine Peritonitis oder – analog zu sonstigen Traumata – großflächige Verbrennungen.

Bei ansteigenden Blasendrücken soll nach Empfehlung der WSACS zur Prävention eines ACS zunächst ein konservatives Vorgehen gewählt werden. Bei entsprechend früher Diagnose einer IAH könnten so ggf. Ausprägungen eines ACS verhindert oder zumindest vermindert werden. Hierfür wird die Etablierung und Nutzung eines Therapieprotokolls mit folgenden Maßnahmen empfohlen:

Anpassung der Volumengabe

Um weitere abdominelle Ödembildung zu vermeiden, sollte eine restriktive Volumengabe erfolgen, möglichst mittels Anwendung eines Protokolls. Bei Gabe von Blutprodukten im Rahmen größerer Blutverluste sollte ein erhöhtes Verhältnis von Plasmapräparaten (FFP) zu Erythrozytenkonzentraten verabreicht werden.

Abführende oder darmentlastende Maßnahmen

Patienten mit einer IAH sollten standardmäßig mit einer Magensonde versorgt werden. Des Weiteren können medikamentöse und mechanische Darmentlastungsmethoden zur Anwendung kommen.

Entlastungspunktionen

Aszites, Abszesse und andere relevante Flüssigkeitsansammlungen sollten ggf. auch durch Einlage einer transkutanen Drainage entlastet werden.

Ggf. neuromuskuläre Blockade beim invasiv beatmeten Patienten

Zur Optimierung der Bauchwand-Compliance kann in Einzelfällen eine Muskelrelaxation erwogen werden. Bei intubierten Patienten sollte im Allgemeinen ein Pressen gegen die Beatmung vermieden werden.

Für die Anwendung von Diuretika, Nierenersatzverfahren und Gabe von Humanalbumin gibt es von der WSACS keine Empfehlungen.

Entastungslaparotomie

Nach Versagen konservativer und minimalinvasiver Maßnahmen wird als Ultima Ratio bei Patienten mit einem abdominellen Kompartmentsyndrom eine Entlastungslaparotomie empfohlen, um fortschreitende Organversagen zu vermeiden. Diese wird im Allgemeinen als Längslaparotomie durchgeführt (vergl. Abb. 10).

Bei der Wahl des Zeitpunktes für eine chirurgische Intervention sollten auch die sonstigen Erkrankungen des Patienten berücksichtigt werden. So sollte bei Patienten mit erhöhten intrakraniellen Drücken (ICP), z.B. als Traumafolge, eine eher frühzeitige Entlastung angestrebt werden, um einen weiteren ICP-Anstieg im Rahmen eines Polykompartmentsyndroms zu vermeiden. Gleiches gilt beispielsweise bei kompromittiert laufender ECMO-Therapie („schlackernde Schläuche“, Ansaugen). Trotz therapeutischer Antikoagulation unter ECMO scheint hier durch eine Laparotomie kein Outcome-relevantes Blutungsrisiko zu bestehen (Barry et al. 2019).

Abb. 10: ACS nach erfolgter Längslaparotomie

Die aktuellen Leitlinien zur intraabdominellen Hypertension und des abdominellen Kompartmentsyndroms empfehlen die Prävention und Behandlung nach folgendem Stufenschema:

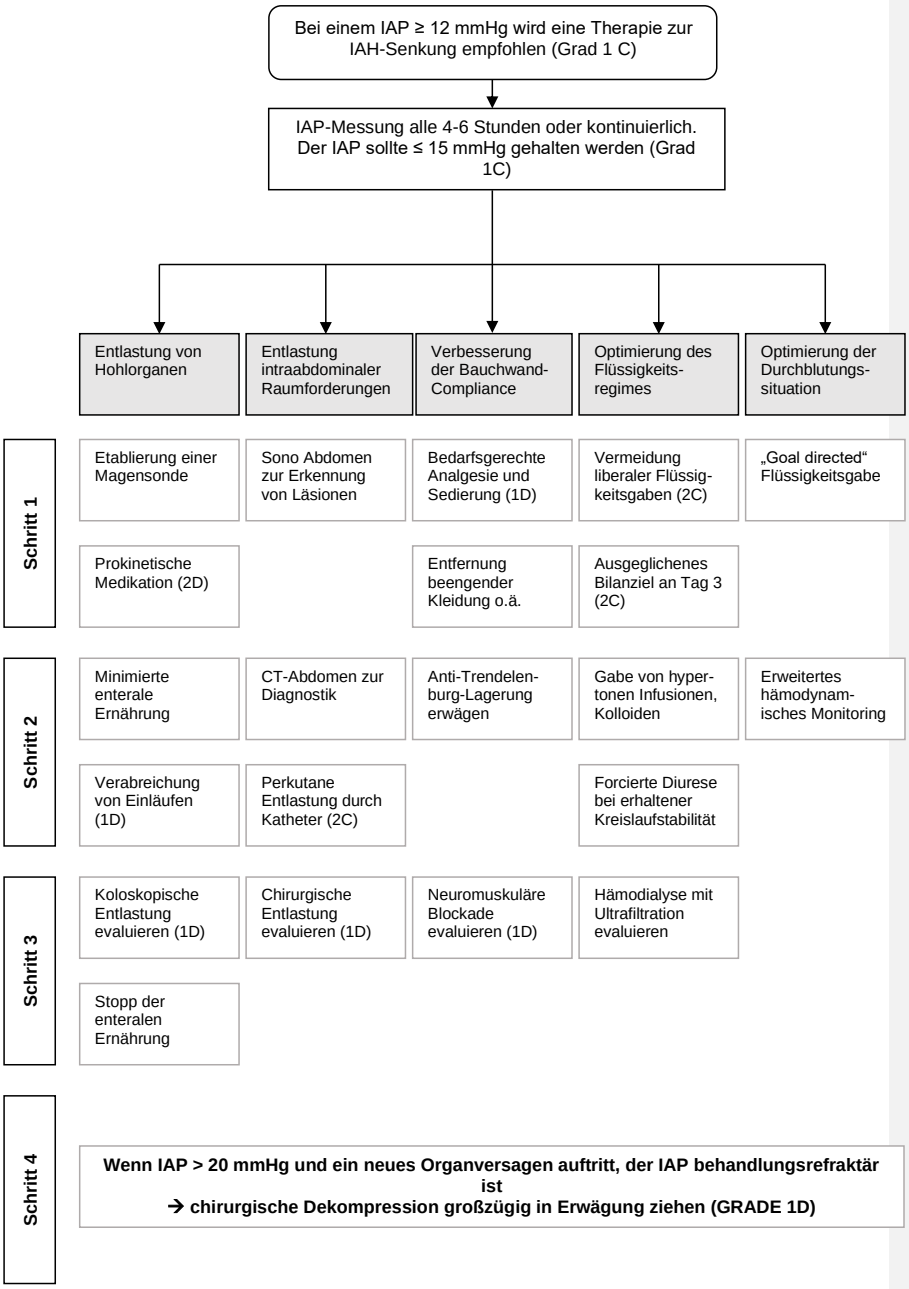

Abb. 11: Behandlungsalgorithmus für die intraabdominelle Hypertonie und das abdominelle Kompartmentsyndrom aus den aktuellen Leitlinien (inkl. Empfehlungsgrad) auf WSACS.org, adaptiert aus (Kirkpatrick et al. 2013)

Bei isoliertem Vorliegen eines ACS ist für die Entlastung durch Längslaparotomie ein deutlicher Überlebensvorteil gegenüber einer konservativen Therapie berichtet worden (Cheatham et al. 2009). Die Durchführung der Entlastungslaparotomie kann aufgrund des kritischen Zustandes vieler Patienten mit ACS und der zeitlichen Dringlichkeit im interdisziplinären Konsens als bettseitige Operation erwogen werden. Dieses Vorgehen scheint sich nicht negativ auf das Outcome auszuwirken. (Schreiber et al. 2014). Nach erfolgter Laparotomie können zunächst noch erhöhte IAP-Werte persistieren, die sich aber innerhalb von 48 Stunden zurückbilden sollen (Guetta et al. 2020). Die aktuellen Leitlinien unterstützen ein Wundmanagement mit zunächst offenem Abdomen und sekundärem Wundverschluss.

Trotz einer international verbreiteten Einteilung der intraabdominellen Hypertonie nach Höhe des Blasendrucks (s.o.) ist die Abgrenzung zum ACS vor allem eine klinische. So werden beispielsweise bei adipösen Patienten oft Blasendrücke gemessen, die die Kriterien einer abdominellen Hypertonie erfüllen, jedoch vermutlich keinen eigenen Krankheitswert haben (s.o.). Auch ist ein ACS bei nur mäßig erhöhten Blasendrücken nicht grundsätzlich ausgeschlossen. So kann die Genese von Organausfällen, insbesondere eines akuten Nierenversagens, klinisch nicht immer sicher eruiert werden. Diese Überlegungen hatten auch Einfluss auf die Einschlusskriterien für die vorliegende Arbeit (s.u.).

1.4 Ziel der Arbeit

Anhand einer retrospektiven, monozentrischen Datenanalyse sollen die pathophysiologischen Auswirkungen einer Entlastungslaparotomie auf Beatmungsparameter, Gasaustausch und Hämodynamik von Patienten mit zeitgleich vorliegendem ARDS (acute respiratory distress syndrome) und einem abdominellen Kompartmentsyndrom (ACS) anhand von standardmäßig erhobenen Vitalparametern untersucht werden.

In der Klinik für Intensivmedizin des Universitätsklinikums Hamburg-Eppendorf (UKE) werden erwachsene Patienten mit chirurgischen, internistischen, neurologischen, neurochirurgischen, kardiologischen und kardiochirurgischen Erkrankungen durch ein interdisziplinäres Behandlungsteam versorgt. Jährlich werden auf den 12 Intensivstationen der Klinik circa 8000 Patienten behandelt.

Einen Forschungs- und Behandlungsschwerpunkt der Klinik stellt dabei die Versorgung von Patienten mit einem akuten Lungenversagen (ARDS) aus dem gesamten norddeutschen Raum dar. Hierbei handelt es sich sowohl um primäre als auch sekundäre Formen des ARDS (siehe 1.3.2 Pathophysiologie des ARDS). Bei Bedarf stehen eine Vielzahl von Behandlungsoptionen, wie beispielsweise NO-Inhalation, Bauchlagerung, wie auch alle gängigen Verfahren der extrakorporalen Membranoxygenierung als Therapieoptionen zur Verfügung.

2. Material und Methoden

2.1 Einschlusskriterien

In die vorliegende Arbeit wurden Patienten mit gleichzeitig vorliegendem ARDS und ACS eingeschlossen. Als Einschlusskriterium für das ARDS wurde die perioperative Erfüllung der Berlin-Definition verwendet. Dabei konnte das ARDS jeglichen Schweregrades und primärer oder sekundärer Genese sein.

Als Einschlusskriterien bezüglich des ACS wurde ein präoperativ erhöhter Blasendruck (> 18 mmHg) und apparentem Organversagen verwendet.

Berücksichtigung fand neben dem klinischen Verlauf auch die intraoperative Beurteilung des Operateurs, da die alleinige Messung des IBP aus pathophysiologischen Überlegungen heraus nicht immer als ausreichend erschien (siehe Kapitel ACS). Ein Einschluss erfolgte zudem auch bei klinisch eindeutigem Befund für ein ACS, trotz fehlender Blasendruckmessung.

2.2 Datenerhebung

Anhand mehrerer Suchbegriffe und ICD-Codes erfolgte eine Schlagwortsuche in den hausintern verwendeten elektonischen Patientenakten (Integrated Care Manager der Firma Drägerwerk AG & Co. KGaA und Soarian Health Archive der Cerner Deutschland GmbH), wie auch dem klinikeigenen ECMO-Register und dem Bedside-Surgery-Register der Klinik für Allgemein-, Viszeral- und Thoraxchirurgie.

Die auf diesem Weg identifizierten Patienten wurden auf das gleichzeitige Vorliegen von ARDS und ACS zum Zeitpunkt einer Laparotomie abgeglichen.

Der Untersuchungszeitraum für diese Arbeit umfasst Januar 2011 bis Juli 2019.

Aufgrund der anonymisierten, retrospektiven Datenverarbeitung musste nach lokalen Standards keine Erlaubnis der Patienten oder Angehörigen für die Erhebung und Verwendung der vorliegenden Werte eingeholt werden. Die verwendeten Abbildungen wurden mit Quellen versehen, dem Autor freundlicherweise zur Veröffentlichung im Rahmen dieser Arbeit überlassen oder der Autor ist selber der Urheber.

2.3 Erhobene Daten

Demografische und medizinische Daten

Zur allgemeinen Beschreibung des Patientenkollektivs wurden für jeden Patienten das Geschlecht sowie das Alter und der Body-Mass-Index (BMI) zum Behandlungszeitpunkt aus der elektronischen Patientenakte ausgelesen. Auch erfolgte eine Erhebung der vorliegenden Hauptdiagnosen.

Zur Einstufung der Erkrankungsschwere wurde der in der Intensivmedizin standardmäßig erhobene SAPS II-Score verwendet. Seine Korrelation mit der Letalität (siehe Tab. 4) ist gut belegt (Le Gall, Lemeshow und Saulnier 1993). Da dieser Score routinemäßig erhoben wird, wurden die perioperativen Werte verwendet.

Letalität (%)	SAPS II-Score (Punkte)
10	29
25	40
50	52
75	64
90	77

Tab. 4: SAPS II-Score und Letalität (Le Gall, Lemeshow und Saulnier 1993)

Unterscheidung nach primärem oder sekundärem ARDS

Die Einteilung wurde anhand der gestellten Diagnosen und nach Plausibilitätsprüfung bei Durchsicht der Krankenakte getroffen. Des Weiteren wurde das ARDS entsprechend der Berlin-Definition nach Schweregrad stratifiziert.

Gasaustausch und Beatmungsparameter

Es wurden Inspirationsdruck, PEEP, Atemfrequenz, Tidalvolumen, Atemminutenvolumen sowie Compliance und Horowitz-Index erhoben.

Hierdurch sollen die entlastende Wirkung der Laparotomie oder ggf. adverse Effekte auf das ARDS durch zusätzliche Entzündungsreize gemessen werden.

Die Erhebung der Compliance-Werte konnten bei neueren Fällen direkt aus der elektronischen Patientenakte gewonnen werden, bei älteren Fällen wurde dieser Parameter noch nicht übertragen. Er wurde dann nach der Formel

$$C = \frac{T_V}{P_{insp} - PEEP}$$

Compliance = Tidalvolumen / (Inspirationsdruck - PEEP)

abgeschätzt. Vergleichsrechnungen zu Direktwerten zeigten eine leichte, unregelmäßige Verschiebung der Absolutwerte, aber eine gute Korrelation der Größenverhältnisse.

Die oben genannten Parameter wurden präoperativ und jeweils eine, drei und sechs Stunden postoperativ erhoben.

Ein früher postoperativer Wert sollte erhoben werden, um die Sofort-Effekte der Laparotomie auf die Beatmungsparameter zu untersuchen.

Die Werte nach drei und sechs Stunden sollten zeigen, ob sich zeitlich verzögerte Effekte der Beatmung einstellen. Theoretischer Hintergrund dieser Überlegung war, dass ARDS-erkranktes Lungengewebe sich aufgrund seines hohen Flüssigkeits- und Fibringehaltes nach erfolgter Druckentlastung durch die Laparotomie erst langsamer rekrutieren lassen könnte. Zudem sollten zumindest fulminante Verschlechterungen eines durch den OP-Reiz aggravierten ARDS erfasst werden können.

Anhand der regelmäßig durchgeführten Blutgasanalysen (BGA) und elektronisch dokumentierten Respiratoreinstellungen wurde auch der Horowitz-Index als funktioneller Parameter errechnet.

Hämodynamische Parameter

Herzfrequenz und Blutdruck wurden als standardmäßig gemessene Kreislaufparameter verwendet und jeweils direkt prä- und postoperativ erhoben. Als Blutdruck wurde hier anstatt von Systole und Diastole der arterielle Mitteldruck (MAP) verwendet, da dieser die beste Aussage zur Gewebedurchblutung gibt (Augusto et al. 2011).

Aufgrund des retrospektiven Studiendesigns konnten keine perioperativen Untersuchungen zur gemischt- oder zentralvenösen Sauerstoffsättigung zu definierten Zeiten durchgeführt werden.

Katecholaminbedarf

Der Bedarf an Noradrenalin als standardmäßig verwendeten Vasopressor wurde präoperativ und postoperativ sowie nach sechs Stunden erhoben. Der Wert nach sechs Stunden sollte zur kurzfristigen Verlaufsbeurteilung dienen. Aufgrund des oft sehr dynamischen Krankheitsgeschehens mit vielfältigen Einflussfaktoren wurde von längerfristigen Verlaufskontrollen Abstand genommen, da diese in Bezug auf eine stattgehabte Entlastungslaparotomie nicht gut interpretierbar erschienen.
Die Angabe der Noradrenalindosis erfolgt nicht körpergewichtsbezogen in µg/min.
Vereinzelte Patienten erhielten zeitweise weitere kreislaufwirksame Substanzen wie Adrenalin über Perfusor. Aufgrund der geringen Fallzahl und der komplexen Wechselwirkungen wurde dies nicht weiter berücksichtigt.

Laktat

Als Surrogatparameter für die systemische Sauerstoffversorgung und -utilisation, der im Allgemeinen eine Korrelation zur Letalität zeigt (Casserly et al. 2015), wurde der Serumlaktatspiegel verwendet. Er wurde prä- und postoperativ, sowie im Verlauf nach 6 und 24 Stunden erhoben. Die Verlaufswerte wurden aufgrund der langsameren Kinetik des Laktats in größeren Intervallen erhoben als einige andere Parameter.

Urinausscheidung

Des Weiteren wurde die perioperative Urinausscheidung untersucht. Es wurde die Ausscheidung in den drei Stunden präoperativ sowie drei Stunden postoperativ durch einen gemittelten Wert für den Stundenurin verglichen.

Blasendruck

Der Blasendruck diente als diagnostischer Wert zur Erkennung eines ACS. Die entlastende Auswirkung der OP auf den Blasendruck soll durch postoperative Verlaufskontrollen belegt werden.

Organersatzverfahren

Bei Einsatz von Verfahren zum extrakorporalem Lungenersatz wurde die verwendete Therapieform erhoben. Es wurde zwischen ECCO2R, vv-ECMO, va-ECMO, IMPELLA und ECMELLA als Kombination aus va-ECMO und IMPELLA unterschieden.
Weiterhin wurde die Anwendung von Nierenersatzverfahren zum Zeitpunkt des Eingriffes, prä- und postoperativ bestimmt.

Sterblichkeit

Es wurde die Sterblichkeitsrate während des Intensivaufenthaltes erhoben.

2.4 Statistische Auswertung

Es wurden ausschließlich Verfahren aus der deskriptiven Statistik angewendet.
Die grundlegende Datenanalyse umfasste:

- Zählungen
- Bildung von Mittelwert, Median und Standardabweichung
- Pearson-Chi^2-Test zur Prüfung von Nullhypothesen für kategoriale Variablen
- Student-t-Test zur Prüfung von Nullhypothesen für kontinuierliche Variablen
- Erstellung von Kaplan-Meier-Kurven zur Darstellung von Letalitätsunterschieden

Bei sinnvoll erscheinenden Konstellationen wurden Subgruppen nach Überleben sowie für primäres und sekundäres ARDS sowie für ECMO- und nicht-ECMO-Patienten gebildet. Des Weiteren wurden für den Horowitz-Index Subgruppen nach Verbesserung des HI postoperativ gebildet.
Die Datenerfassung und grundlegende Auswertung wie Zählungen und Bildung von Spannweiten, Mittelwerten, Medianen und Standardabweichungen erfolgte mit Microsoft Excel (Version 2007). Die weiterführende statistische Auswertung der erhobenen Daten erfolgte mittels der Statistiksoftware SPSS Statisics der Firma IBM.

3. Ergebnisse

3.1 Demographie

Es konnten aus dem untersuchten Zeitraum 76 Patienten in die Studie eingeschlossen werden. Hiervon waren 27 weiblich (35,5 %) und 49 (64,5 %) männlich. Das Durchschnittsalter (± SD) betrug 55,4 ± 14,5 Jahre (Spannweite 23-81 Jahre).

Angaben zum Body-Mass-Index (BMI) konnten nur unvollständig (n = 57, 75 % der Fälle) erhoben werden. Es ergab sich ein Mittelwert von 27,2 ± 5,1. Signifikante Unterschiede zwischen Überlebenden und nicht-Überlebenden zeigten sich diesbezüglich nicht.

Es verstarben 59 der 76 untersuchten Patienten während des Intensivaufenthaltes. Die Krankenhaus-Verweildauer der überlebenden Patienten betrug im Mittelwert 75 ± 69,6 Tage, im Median 49 Tage. Die nicht überlebenden Patienten hatten eine mittlere Verweildauer von 11 ± 20,6 Tagen (Median: 2 Tage).

Zur Beschreibung der Erkrankungsschwere wurde der SAPS II-Score verwendet. Der präoperative Mittelwert für das Gesamtkollektiv betrug 55 ± 13,6. Der postoperative Wert von 52 ± 14 für das Gesamtkollektiv unterschied sich nicht statistisch signifikant vom Vorwert. Aufgrund des frühen Versterbens von Patienten (< 24 h) konnten in der Non-Survivor-Gruppe nur für 43 Patienten Werte für den postoperativen SAPS II-Score erhoben werden. 9 Patienten verstarben so kurz postoperativ, dass die Verlaufsdaten nicht vollständig gemessen werden konnten.

Alle Patienten waren perioperativ intubiert und beatmet, 8 Patienten wurden erst direkt zur OP intubiert.

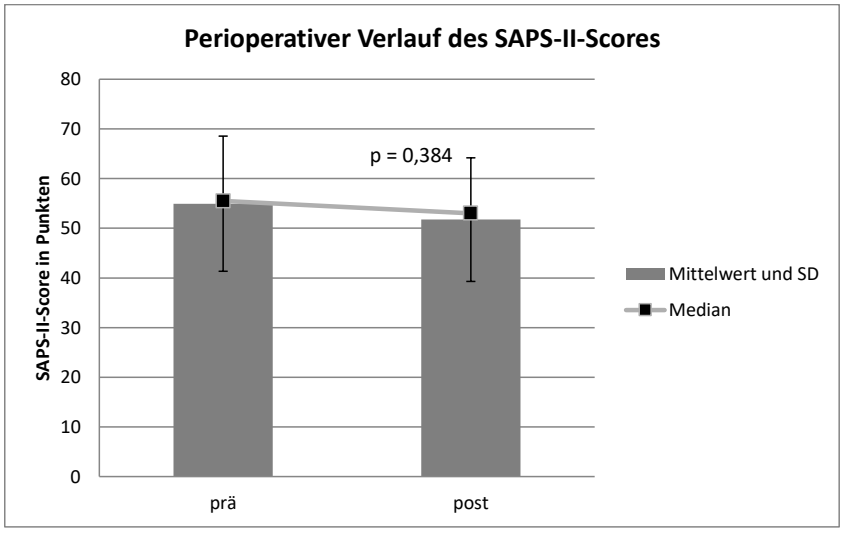

Abb. 12: Perioperativer Verlauf des SAPS II-Scores

Ein primäres ARDS wurde bei 41 (53,9 %) Patienten diagnostiziert. In dieser Gruppe gab es 28 Patienten mit einem schwerem ARDS und 13 Patienten mit moderatem ARDS.

Häufigste Ursache eines primären ARDS war die infektiöse Pneumonie (n = 25) gefolgt von Aspirationspneumonien (n = 8).

Bei 35 (46,1 %) Patienten wurde ein sekundäres ARDS diagnostiziert.

Häufigste Ursache war die extrapulmonale Sepsis mit n = 25 Fällen, z.B. schwere Pankreatitiden (n = 7). Weitere Ursachen waren Traumata und Patienten mit einem Postreanimationssyndrom (je n = 3). Insgesamt bot sich ein sehr heterogenes Erkrankungsspektrum mit einer Vielzahl unterschiedlicher Erkrankungen bis hin zu seltenen Auslösern eines ARDS wie einer nekrotisierenden Fasziitis und einem hämolytisch-urämischen Syndrom (HUS).

59 Patienten erhielten ein Nierenersatzverfahren, sechs davon ausschließlich postoperativ. 29 Patienten erhielten ein extrakorporales Lungenersatzverfahren, davon 10 aus der Gruppe mit einem sekundären ARDS. Insgesamt wurden 20 vv-ECMOS, 6 va-ECMOS, 2 „ECMELLA“-Kombinationen (va-ECMO plus IMPELLA) und eine iLA-Activve verwendet.

Kommentiert [KS1]: Das sind eigentlich keine ARDS-Ursachen, oder?

Kommentiert [MS2R1]: Nach Aktenlage klangen die Fälle für mich damals plausibel. Bei einer septischen Einschwemmung i.R. einer Fasziitis hätte ich ein ARDS für absolut möglich gehalten. Beim HUS würde differentialdiagnostisch bei Plasmapherese vielleicht auch ein TRALI in Betracht kommen. Beide Erkrankungen sind ja auch nicht klassisch mit einem abdominellen Kompartementsyndrom assoziiert. Bei der Datenerhebung hatte ich wie auch die behandelnden Kollegen wohl das ARDS als Folgeerkrankung der o.g. Diagnosen verstanden. Da die Datenerhebung mittlerweile mehrere Jahre her ist, müsste ich die Fälle im ICM noch einmal durchschauen.

3.2 Perioperativer Verlauf der Beatmungsparameter

Respiratoreinstellungen

Der Inspirationsdruck (P_{insp}) im Gesamtkollektiv lag präoperativ bei 30,55 ± 6,6 cmH_2O. Eine Stunde nach erfolgter Operation war der Wert mit 28,96 ± 5,1 und drei beziehungsweise sechs Stunden postoperativ mit 27,93 ± 5,28 und 27,43 ± 4,53 statistisch signifikant gegenüber dem präoperativen Wert gesunken (p = 0,005/ < 0,001/ < 0,001). Signifikante Unterschiede für Subgruppenanalysen nach primärem und sekundärem ARDS sowie für Patienten mit und ohne ECMO-Einsatz und nach Überleben ergaben sich nicht.

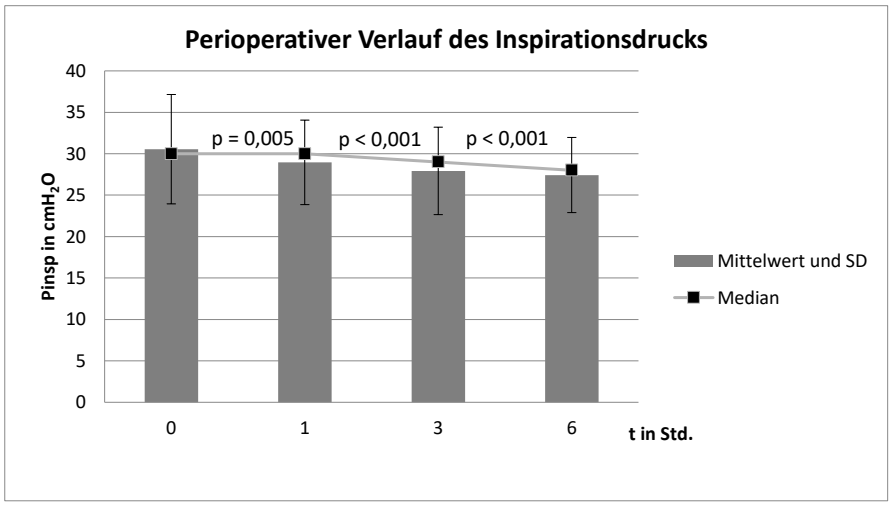

Abb. 13: Perioperativer Verlauf des Inspirationsdrucks

Der verwendete PEEP war präoperativ im Mittelwert auf 12,78 ± 3,77 cmH_2O eingestellt. Postoperativ wurden Werte von 12,27 ± 3,13, nach drei Stunden 12,27 ± 3,16 und nach sechs Stunden 11,89 ± 3,07 cmH_2O erhoben. Die Veränderungen zum präoperativen Wert waren jeweils statistisch nicht signifikant. Dies war auch in den Subgruppenanalysen für primäres und sekundäres ARDS sowie für ECMO-Einsatz der Fall.

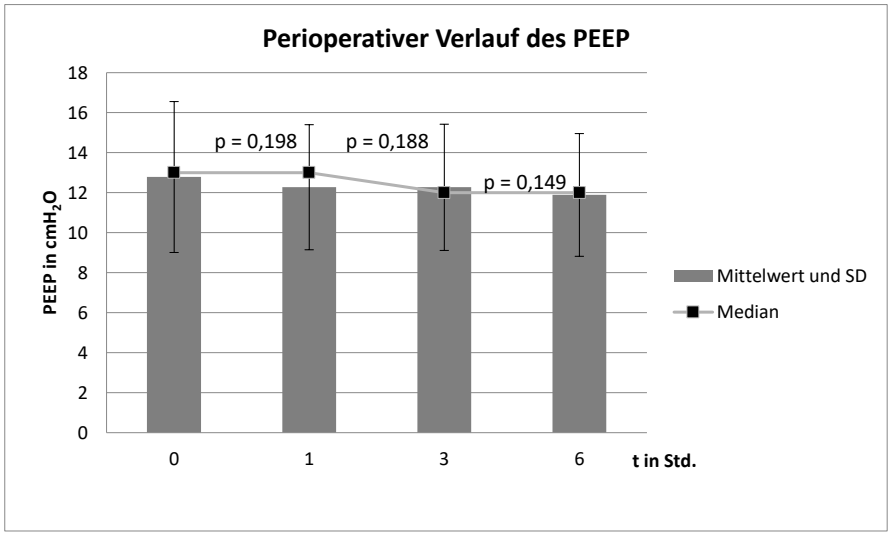

Abb. 14: Perioperativer Verlauf des PEEP

Die Einstellung der Atemfrequenz am Respirator betrug präoperativ 22,14 ± 7,42 /min und zeigte mit postoperativen Werten von 21,4 ± 7,2 sowie 21,29 ± 7,45 und 21,5 ± 7,55/min keine statistisch signifikanten Unterschiede im perioperativen Verlauf.

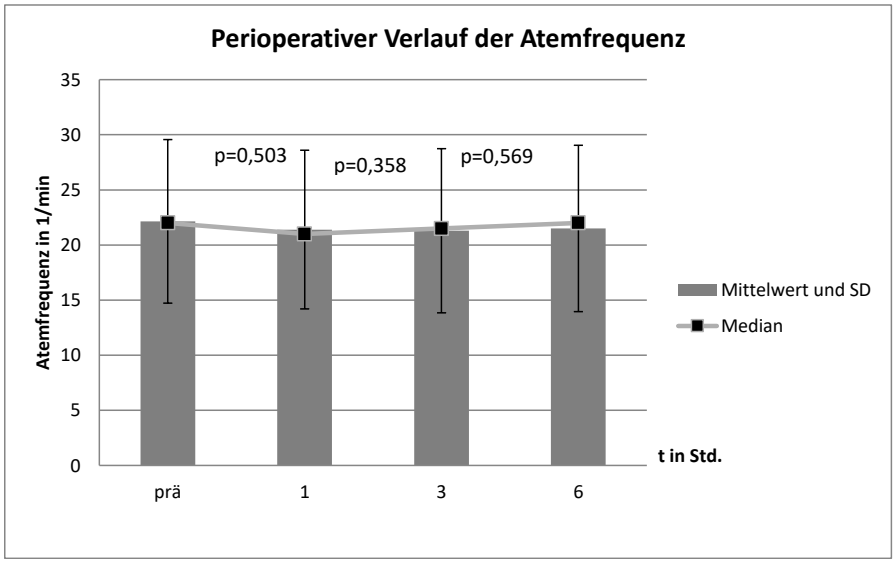

Abb. 15: Perioperativer Verlauf der Atemfrequenz

Tidalvolumina

Die unter den oben beschriebenen Respiratoreinstellungen gemessenen Tidalvolumina (V_T) lagen präoperativ bei 337,48 ± 177,01 ml. Postoperativ wurden 376,44 ± 159,27 ml gemessen, was eine statistisch signifikante Erhöhung ergab (p = 0,005). Der postoperative Verlauf blieb mit 340,67 ± 165,84 ml nach drei Stunden und 341,85 ± 171,11 ml nach sechs Stunden zwischen den perioperativen Werten, was jedoch auch im Rahmen erfolgter Anpassungen der Respiratoreinstellungen zu sehen ist. Es erfolgte daher keine weitere statistische Auswertung. In der Subgruppenanalyse zeigten sich signifikant kleinere Tidalvolumina bei Patienten mit ECMO gegenüber Patienten ohne ECMO (p < 0,001), die Unterscheidung in primäres und sekundäres ARDS und Überleben war dagegen nicht signifikant.

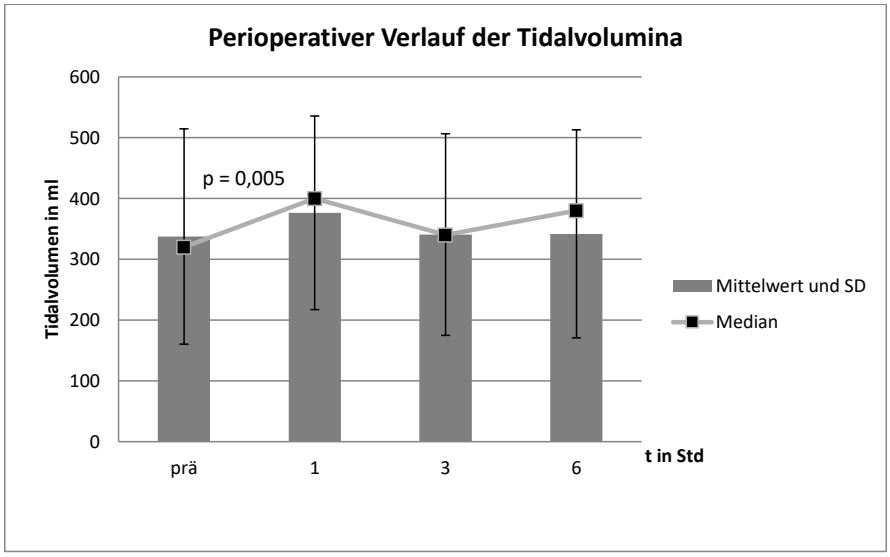

Abb. 16: Perioperativer Verlauf des Atemzugvolumens

Compliance

Der Mittelwert der Compliance stieg perioperativ signifikant (p < 0,001) von 20,27 ± 12,93 ml/cmH_2O auf 24,46 ± 11,55 ml/cmH_2O. Er blieb nach 3 bzw. 6 Stunden mit jeweils 24,62 ± 17,14 und 23,18 ± 11,02 ml/cmH_2O recht stabil und signifikant über dem präoperativen Wert (p = 0,021 bzw. 0,015). Die Compliance-Werte von Patienten unter ECMO-Therapie waren zu jedem Zeitpunkt signifikant

niedriger als die der Patienten ohne Verfahren zum extrakorporalem Lungenersatz ($p < 0{,}001$ bis 0,031). In der Subgruppenanalyse nach primärem und sekundärem ARDS zeigten sich ausschließlich für die erste postoperative Messung signifikante Unterschiede ($p = 0{,}007$) im Sinne einer niedrigeren Compliance bei primärem ARDS. Die weiteren Messwerte zeigten den gleichen Trend, verfehlten jedoch das Signifikanzniveau.

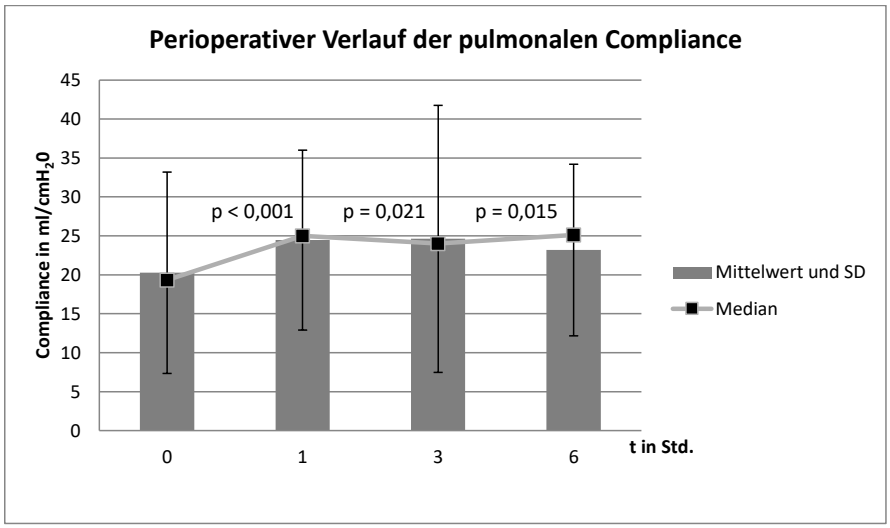

Abb. 17: Perioperativer Verlauf der pulmonalen Compliance

Horowitz-Index (HI)

Der Mittelwert für den präoperativen Horowitz-Index lag mit 121,49 ± 72,95 mmHg signifikant ($p < 0{,}001$) unter dem postoperativen Wert nach einer Stunde mit 165,42 ± 100,54 mmHg. Die Verlaufswerte nach 3 und 6 Stunden blieben mit 155,44 ± 84,38 und 156,85 ± 97,38 mmHg signifikant ($p = 0{,}001$ bzw. 0,003) über dem Ausgangswert. Die Subgruppenanalyse nach primärem und sekundärem ARDS zeigte eine tendenziell stärkere Verbesserung des HI bei Patienten mit sekundärem ARDS. Diese erreichte ausschließlich drei Stunden postoperativ statistische Signifikanz. Die Aufschlüsselung nach Letalität brachte keine statistisch signifikanten Unterschiede.

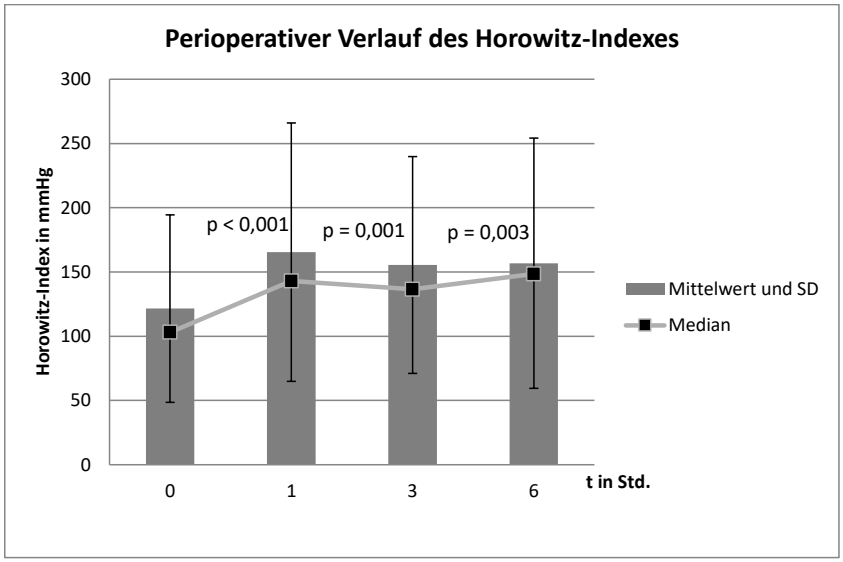

Abb. 18: Perioperativer Verlauf des Horowitz-Indexes

3.2.2 Hämodynamische Parameter

Katecholaminbedarf

Die verabreichten Noradrenalinmengen stiegen nach dem operativen Eingriff statistisch nicht signifikant (p = 0,202) von 120,83 ± 339,90 µg/min auf 163,29 ± 546,35 µg/min an, sanken innerhalb der nächsten sechs Stunden jedoch unter das präoperative Niveau auf 73,34 ± 79,28 µg/min ab (p = 0,233). Ebenso verfehlten die Subgruppenanalysen nach primärem/sekundärem ARDS und ECMO-Einsatz das statistische Signifikanzniveau.

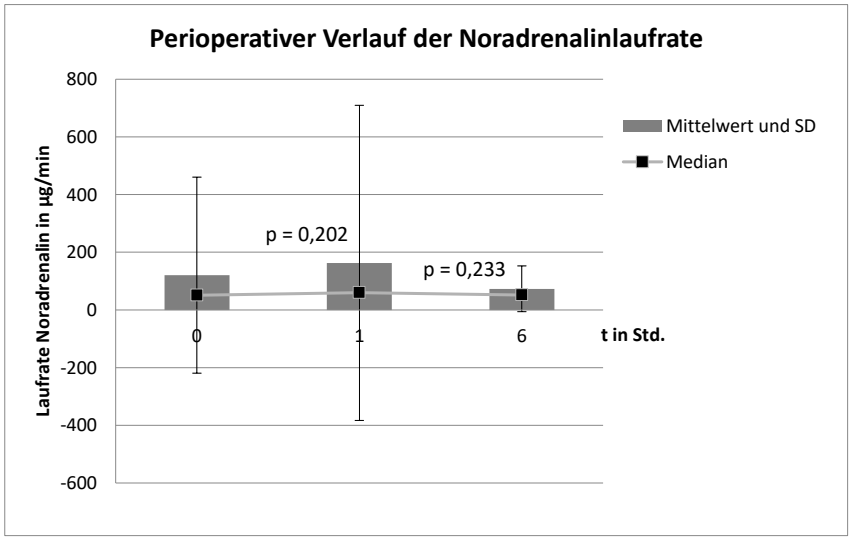

Abb. 19: Perioperativer Verlauf der Noradrenalinlaufrate

Blutdruck (MAP)

Der mittlere arterielle Druck im Gesamtkollektiv sank postoperativ von 72,58 ± 19,9 mmHg vor dem Eingriff auf 65,67 ± 12,17 mmHg (p = 0,001). Signifikante Unterschiede in den Subgruppenanalysen für primäres und sekundäres ARDS sowie nach ECMO-Einsatz oder Überleben ergaben sich nicht.

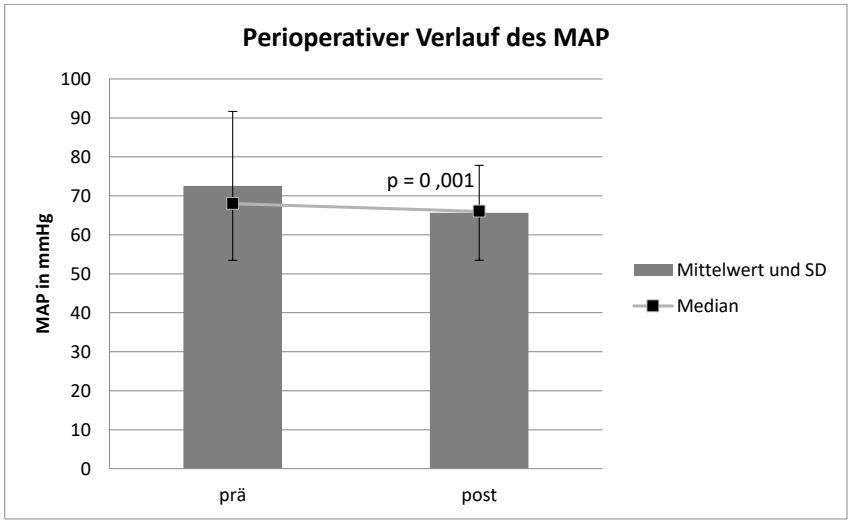

Abb. 20: Perioperativer Verlauf des mittleren arteriellen Blutdrucks

Herzfrequenz

Die mittlere Herzfrequenz vor Eingriff war mit 96,41 ± 20,71 Schlägen pro Minute auf vergleichbarem Niveau wie postoperativ mit 93,80 ± 23,52. Eine statistische Signifikanz ergab sich weder in der Gesamtzusammenschau noch in den Subgruppen nach ARDS-Genese und ECMO-Einsatz.

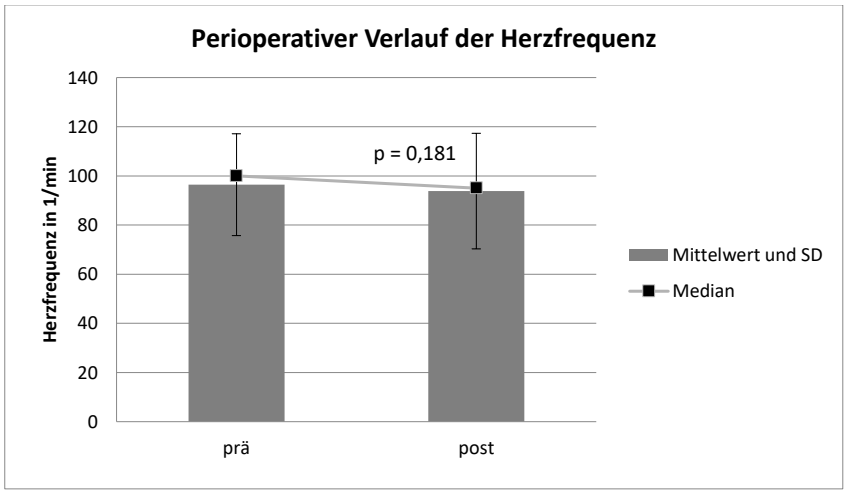

Abb. 21: Perioperativer Verlauf der Herzfrequenz

3.2.3 Weitere Parameter

Laktat

Das präoperativ mit 7,86 ± 5,19 mmol/l erhöhte Serumlaktat veränderte sich im kurzfristigen Verlauf mit 7,95 ± 5,46 mmol/l ohne statistische Signifikanz, sank nach 6 und 24 Stunden in der Gesamtkohorte von 7,41 ± 5,58 auf 5,51 ± 5,42 mmol/l ab. Eine statistische Signifikanz wurde nicht erreicht. In der Unterscheidung nach primärem und sekundärem ARDS zeigten Patienten mit einem sekundären ARDS bis einschließlich 6 Stunden postoperativ signifikant höhere Laktatwerte (p = 0,004 bis 0,04), bei der Messung nach 24 Stunden wurde das Signifikanzniveau jedoch verfehlt. Die Unterscheidung nach ECMO-Einsatz zeigte keine signifikanten Unterschiede. Die Differenzierung nach Überleben und nicht Überleben ist in Tabelle 5 dargestellt.

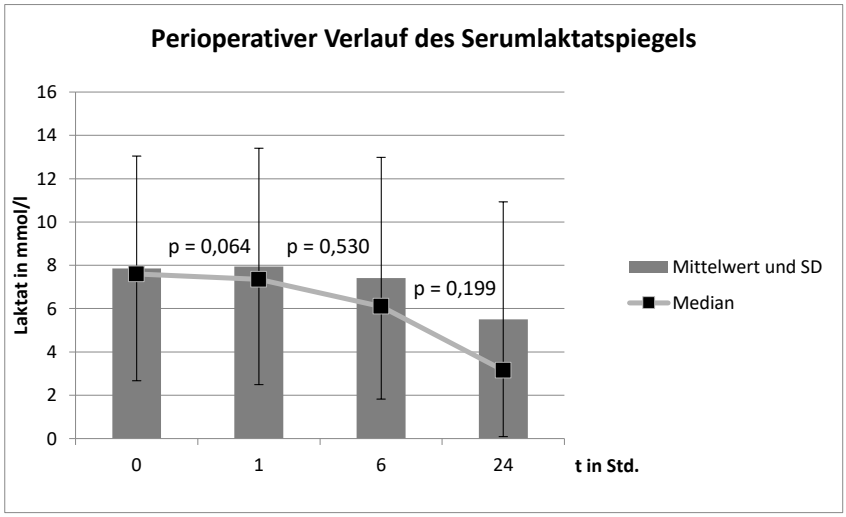

Abb. 22: Perioperativer Verlauf des Serumlaktatspiegels

Urinausscheidung

Die über drei Stunden gemittelte Urinmenge in der Gesamtgruppe lag präoperativ bei 23,04 ± 67,62 ml/h und fiel postoperativ nicht signifikant auf 18,51 ± 38,20 ml/h. 59 Patienten erhielten ein Nierenersatzverfahren, sechs davon ausschließlich postoperativ. Die Anzahl der Patienten mit einer messbaren Urinausscheidung lag präoperativ bei n = 23, postoperativ bei n = 24. Eine weitere Subgruppenanalyse wurde nicht durchgeführt, da ein Großteil der Patienten eine persistierende Anurie aufwies.

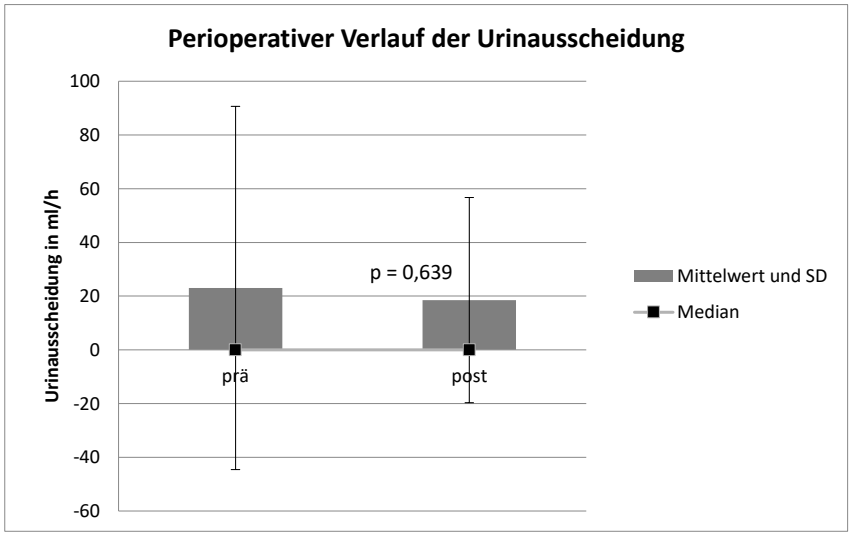

Abb. 23: Perioperativer Verlauf der Urinausscheidung, gemittelt über je drei Stunden

Blasendruck

Der Blasendruck wurde als diagnostisches Hilfsmittel zur Definition des ACS verwendet. Dies war bei n = 47 Patienten möglich. Bei den Patienten ohne gemessenen Blasendruck erfolgte die Diagnosestellung des ACS aus klinischen Beobachtungen heraus. Oft wurde ein zunehmend pralles Abdomen mit zunehmend kompromittierter Beatmung dokumentiert, das eine zeitnahe Entlastung notwendig machte.

Trotz geringer Anzahl postoperativer Blasendruck-Kontrollen (n = 10 Datenpaare) zeigte sich eine statistisch signifikante Senkung von 28,9 auf 20,4 mmHg (p = 0,007).

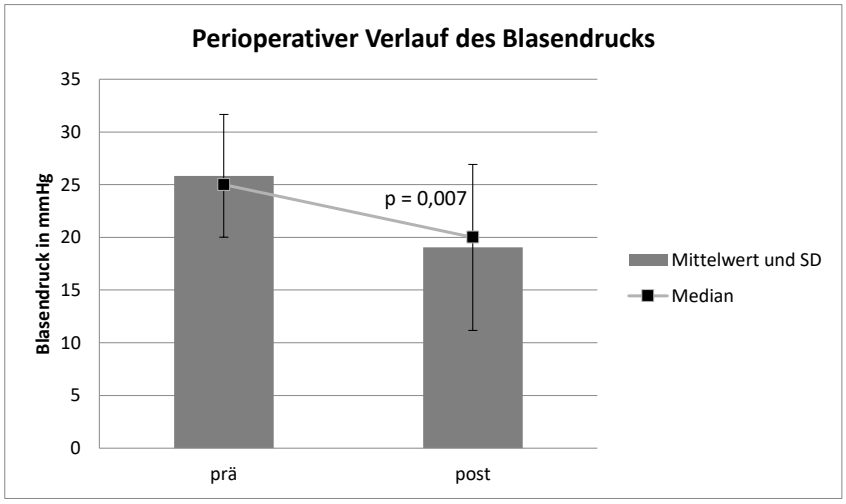

Abb. 24: Perioperativer Verlauf des Blasendrucks

3.2.4 Organersatz-Therapie

29 Patienten erhielten ein extrakorporales Lungenersatzverfahren, davon 10 aus der Gruppe mit einem sekundären ARDS. Insgesamt wurden 20 vv-ECMOS, 6 va-ECMOS, 2 „ECMELLA“-Kombinationen (va-ECMO plus IMPELLA) und eine iLA-Activve verwendet. Aufgrund der überwiegenden Mehrzahl der veno-venösen Verfahren wurde auf eine Subgruppenbildung nach Art des extrakorporalen Lungenersatzverfahrens verzichtet.

51 Patienten erhielten zum Zeitpunkt des Eingriffes ein Nierenersatzverfahren. 59 Patienten erhielten zu irgendeinem Zeitpunkt des Aufenthaltes ein Nierenersatzverfahren, davon 2 ausschließlich prä- und 6 ausschließlich postoperativ.

3.2.5 Sterblichkeit

Die Gesamtletalität auf Intensivstation im untersuchten Patientenkollektiv lag mit 59 Verstorbenen bei 78 %. Dabei waren die überlebenden Patienten mit 51 ± 13,6 Jahren in der Tendenz etwas jünger als die verstorbenen Patienten mit einem Altersdurchschnitt von 57 ± 14,5 Jahren, der Unterschied erreichte jedoch nicht das Signifikanzniveau. Ein signifikanter Überlebensunterschied zwischen den Geschlechtern ergab sich ebenfalls nicht. Ebenso zeigte eine Analyse nach Subgruppenbildung in Responder (definiert als postoperative Erhöhung des

Horowitz-Index > 30 mmHg) und Non-Responder keine Unterschiede bezüglich des Überlebens. Abb. 19 zeigt die zugehörige Kaplan-Meier-Kurve.

Eine Übersicht der statistisch signifikanten Unterschiede nach Überleben bietet Tabelle 5.

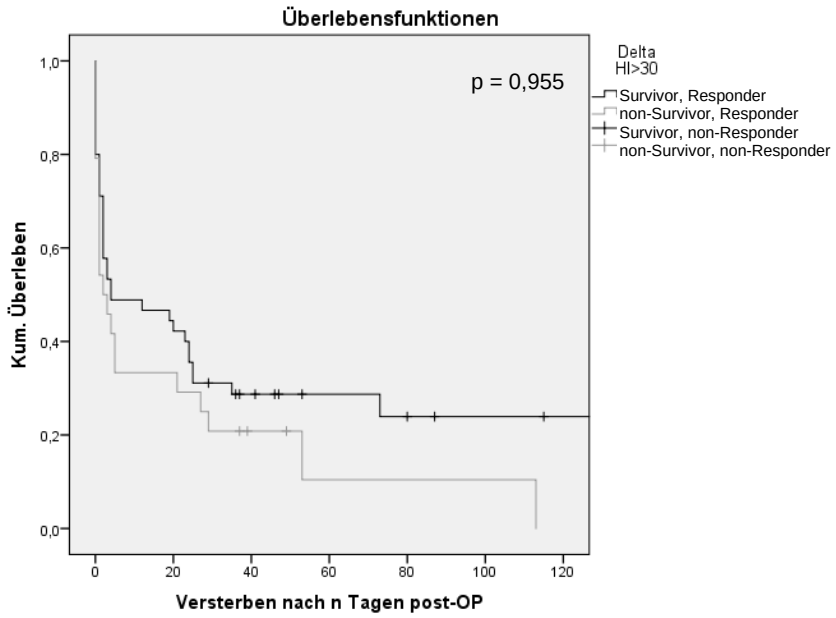

Abb. 25: Überleben nach perioperativer Erhöhung des HI > 30 mmHg vs. Non-Responder

Parameter	MW ± StdAbw Überlebende	Median Überlebende	MW ± StdAbw Verstorbene	Median Verstorbene	p-Wert
SAPS prä	44,59 ± 12,12	47	58,04 ± 12,53	57	< 0,001
SAPS post	40,35 ± 9,81	41	56,23 ± 10,37	56	< 0,001
MAP prä-OP (mmHg)	84,53 ± 17,55	82	69,38 ± 18,13	65,5	0,007
MAP post-OP (mmHg)	71,47 ± 13,30	69	63,97 ± 11,65	64,5	0,046
Laktat prä-OP (mmol/l)	3,53 ± 3,80	2	9,02 ± 5,00	8,55	< 0,001
Laktat post-OP (mmol/l)	3,94 ± 4,08	2,9	9,10 ± 5,36	9,4	< 0,001
Laktat 6 Std. post-OP(mmol/l)	3,78 ± 3,43	3,3	8,64 ± 5,68	8,7	< 0,001
Laktat 24 Std. post-OP (mmol/l)	1,77 ± 0,66	1,5	7,23 ± 5,76	6	< 0,001

Tab. 5: Statistisch signifikante Parameter nach Überleben *MW = Mittelwert, StdAbw = Standardabweichung*

4. Diskussion

In der vorliegenden Arbeit wurden die pathophysiologischen Auswirkungen einer Entlastungslaparatomie bei Patienten mit abdominellen Kompartmentsyndrom und gleichzeitig vorliegendem ARDS untersucht.
Für das wesentlich häufiger auftretende, isolierte Vorliegen eines abdominellen Kompartmentsyndroms sind die Auswirkungen der Entlastungslaparotomie gut untersucht (Van Damme und De Waele 2018). Es existieren auch Daten zur Entlastungslaparotomie während des Einsatzes von extrakorporalen Membranoxygenierungsverfahren (Combes et al. 2018) bei unterschiedlichen Krankheitsbildern (Glowka et al. 2018) und Letalitätserhebungen bei Patienten mit ECMO wegen allgemeiner schwerer respiratorischer Insuffizienz (McCann et al. 2019).
Diese Untersuchung ist die erste mit der gewählten Fragestellung.
Im Beobachtungszeitraum Januar 2011 bis Juli 2019 konnten 76 Patienten in die Studie eingeschlossen werden.
Aufgrund der speziellen Erkrankungssituation des untersuchten Patientengutes konnte auch an einem ARDS-Zentrum wie dem Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf keine höhere Fallzahl generiert werden, was statistische Auswertungen insbesondere bei Subgruppenbildungen einschränkt.

4.1 Demographie

Bei Betrachtung der demographischen Daten zeigt sich, dass der mit 64,5 % überwiegende Anteil der eingeschlossenen Patienten männlich ist. Der ältere männliche Patient wurde auch schon in der DACAPO-Studie (Dodoo-Schittko et al. 2018), passend zu weiteren Studien, als Risikogruppe für eine ARDS-Erkrankung angesehen. Dies spiegelt sich in einem Anteil männlicher Patienten von fast zwei Dritteln im hier untersuchten Patientenkollektiv wider. Obwohl das männliche Geschlecht häufiger die hier untersuchte Krankheitskombination aus ARDS und abdominellem Kompartmentsyndrom zu erleiden scheint, konnte kein signifikanter Unterschied in der geschlechterspezifischen Letalität gefunden werden.
Ebenso waren weder BMI noch Alter statistisch signifikante Prädiktoren für Letalität, ECMO-Einsatz oder ARDS-Genese in der untersuchten Kohorte.

Im Gegensatz dazu zeigte sich die Höhe des SAPS II-Scores als statistisch signifikanter Prädiktor für die Letalität. Nach SAPS II-Score betrug die errechnete Letalität 50-60 % (Le Gall, Lemeshow und Saulnier 1993) und lag damit niedriger als die tatsächliche Letalität. Naheliegende Gründe hierfür sind, dass mechanische Verfahren für Lungenersatz und Kreislaufunterstützung in diesen Scores nicht berücksichtigt werden. So wären ohne ECMO-Einsatz die gemessenen Horowitz-Indizes und bei va-ECMOS auch der Blutdruck als Bestandteil des Scores schlechter gewesen und das Scoring wäre entsprechend höher ausgefallen.

4.2 Perioperativer Verlauf der gemessenen Parameter

Respiratoreinstellungen

Der Inspirationsdruck P_{insp} konnte postoperativ signifikant gesenkt werden und blieb im Beobachtungszeitraum auch unter den präoperativen Werten, was die erwartete mechanische Entlastung des Thorax durch die Längslaparotomie nach dem Prinzip des Polykompartmentsyndroms bestätigt. Passend hierzu stieg die Lungencompliance periinterventionell statistisch signifikant an.

In der Subgruppenanalyse nach primärem und sekundärem ARDS fiel ein Trend auf, dass Patienten mit sekundärem ARDS einen stärkeren Complianceanstieg aufwiesen. Statistische Signifikanz wurde jedoch nur bei den Messwerten drei Stunden postoperativ erreicht. Die Bedeutung dieses Befundes erscheint schwierig zu interpretieren. Denkbar wäre ein statistisch signifikanter Unterschied der perioperativen intraabdominellen Drücke zwischen den beiden Gruppen, welcher eventuell durch die bereits diskutierten Schwächen in den Messungen nicht detektiert wurde. Dies bleibt jedoch spekulativ.

Trotz gesenkter Inspirationsdrücke stieg perioperativ auch das Tidalvolumen statistisch signifikant an. Dies ist durch teilweise extrem niedrige präoperative Tidalvolumina von wenigen Millilitern plausibel, die sich postoperativ meistens deutlich gebessert haben und spricht nicht für eine weniger protektive Beatmungseinstellung postoperativ.

Die am Respirator eingestellten Atemfrequenzen veränderten sich im perioperativen Verlauf nicht signifikant.

Das PEEP-Niveau blieb im Untersuchungszeitraum in allen Gruppen weitgehend konstant und veränderte sich nicht signifikant. Die fehlende postoperative Deeskalation des PEEP erscheint bei einem gemessenen Mittelwert von 12 cmH_2O und postoperativ weiter bestehendem ARDS plausibel.

Horowitz-Index

Wie erwartet führte die Entlastungslaparotomie zu einer Verbesserung des Horowitz-Index im Gesamtkollektiv. Dies erscheint durch die Senkung des physikalischen Gegendrucks zur Inspiration mit konsekutiv besserer Lungenentfaltung als plausibel. Interessant ist, dass die Subgruppe mit sekundärem ARDS tendenziell von der Intervention stärker profitieren. Dieser Unterschied erreicht jedoch nur bei der Messung drei Stunden postoperativ statistische Signifikanz.

Überraschend ist, dass diese Beobachtung in der Gruppe der Verstorbenen stärker ausgeprägt ist. Ein kausaler Zusammenhang drängt sich hier nicht auf. Es bestätigt aber die Einsicht, dass eine bessere Rekrutierung der Lunge nicht zwingend mit einem verbesserten Überleben einhergeht. Dies wird auch durch die Subgruppenbildung nach postoperativer Besserung des HI in > 30mmHg als „Responder“ und < 30 mmHg als „Non-Responder“ deutlich, die ebenfalls keinen Unterschied bezüglich der Letalität zwischen den beiden Gruppen zeigt.

Katecholaminbedarf

Der Katecholaminbedarf änderte sich im perioperativen Verlauf nicht statistisch signifikant ($p = 0,233$). Dies erscheint beim isolierten Betrachten der Mittelwerte zunächst überraschend. Grund für das Verfehlen der statistischen Signifikanz könnte aber die sehr hohe Standardabweichung sein. Bei Durchsicht des Ursprungsdatensatzes fielen vereinzelte Patienten mit extrem hohen Katecholamingaben (> 500 µg/min) auf, die einen Teil dieser Beobachtungen erklären könnten.

Bei der Auswertung der Blutdruckdaten zeigte sich perioperativ ein statistisch signifikanter Abfall des mittleren arteriellen Druckes. Dieser Effekt ist in der Literatur bereits beschrieben (De Waele, Hoste und Malbrain 2006) und unter anderem auf eine drastische Senkung des zentralen Venendrucks (ZVD) und konsekutiv der Vorlast zurückzuführen.

In einer anderen Übersichtsarbeit beim isolierten abdominellen Kompartment wurde ein periinterventioneller Anstieg des MAP um durchschnittlich 20 mmHg berichtet (Van Damme und De Waele 2018).

Laktat

Perioperativ zeigten sich keine signifikanten Änderungen des Laktatspiegels im Gesamtkollektiv. In der Subgruppenanalyse zeigten Patienten der Non-Survivor-Gruppe jedoch signifikant höhere Laktatwerte als Patienten der Survivor-Gruppe. In Übereinstimmung mit den Ergebnissen anderer Untersuchungen (Casserly et al. 2015) (Haas et al. 2016) scheint die Höhe des Laktats auch in dem hier untersuchten Patientenkollektiv mit der Letalität zu korrelieren.

Patienten mit einem sekundären ARDS hatten höhere Laktatwerte als Patienten mit einem primären ARDS. Dies könnte als Ausdruck der schweren Allgemeinerkrankung bei einem sekundären ARDS gedeutet werden.

Urinausscheidung

Die stündliche Urinausscheidung über drei Stunden gemittelt befand sich schon präoperativ auf einem sehr niedrigen Niveau und konnte durch die OP nicht verbessert werden. Sie verschlechterte sich im kurzzeitigen Verlauf sogar in der Tendenz, ohne Signifikanzniveau zu erreichen. Möglicherweise wurde der postoperative Beobachtungszeitraum zu kurz gewählt, um positive Effekte der OP detektieren zu können. Ein Nierenversagen scheint jedoch aufgrund der hohen Zahl bereits präoperativ laufender Nierenersatzverfahren (n = 53) bei vielen der Patienten vorbestehend gewesen zu sein und könnte dem Gesamtschweregrad der Erkrankungen und nicht nur dem akuten ACS geschuldet sein. Die zu erwartenden Auswirkungen einer Entlastungslaparotomie wären dann auch entsprechend gering.

Es wäre denkbar, dass ein akutes Nierenversagen bei komplex Kranken vielleicht ein schlechter Marker für ein ACS sein könnte, da die Nierenfunktion schon durch septische Einflüsse, hohe Beatmungsdrücke oder einen relativen Volumenmangelschock eingeschränkt sein kann.

Blasendruck

Während der Horowitz-Index als Teil der Berlin-Definition des ARDS eine direkte Angabe zur Oxygenierungsfähigkeit der Lunge beinhaltet, sind die pathophysiologischen Folgen eines definierten IAP vermutlich interindividuell unterschiedlich und die Validität des Blasendrucks als Surrogatparameter für den IAP ist in Teilen umstritten (s.u.). Allgemein wird ein Blasendruckruck von 20 mmHg als Hinweis für ein ACS angegeben. Dies wird auch in den aktuellen Leitlinien unterstützt.

Da sich Druckerhöhungen nicht zwingend gleichmäßig in der Abdominalkavität ausbreiten müssen und die Messung des Blasendruckes somit auch diagnostischen Limitationen unterliegen soll (Johna et al. 1999), wurde für die vorliegende Arbeit auch die in der Stationsdokumentation und im OP-Protokoll vermerkte Einschätzung des Operateurs bei Durchführung der Entlastungslaparotomie als Einschlusskriterium mitverwendet.

Der Blasendruck wurde präoperativ bei n = 47 Patienten gemessen. Die Indikation zur Laparotomie wurde in praxi jedoch oft klinisch gestellt. Verschlechterte Beatmung, eingeschränkte Funktion der ECMO und unklare Laktatanstiege waren, neben erhöhten Blasendrücken, typische OP-Indikationen. Dies deckt sich mit den beschriebenen Überlegungen zum klinischen Bild des ACS und möglichen Limitationen der Aussage des Blasendruckes, unterstützt jedoch auch die vom WSACS aufgestellte These, dass das Messen des Blasendruckes bei Risikopatienten nicht immer ausreichend im Mittelpunkt der Aufmerksamkeit steht.

Sterblichkeit

Auf den ersten Blick auffällig ist die hohe Letalität im untersuchten Patientengut von 77 %. Allerdings handelte es sich bei diesem Patientenkollektiv um schwerst erkrankte Intensivpatienten mit häufigem Multiorganversagen. Schon ein isoliertes schweres ARDS hatte in der LUNG SAVE-Studie (Bellani et al. 2016) eine Letalität von 46,1 %. Andere Untersuchungen zeigten, dass eine abdominelle Hypertonie auch ohne Organausfall einen unabhängigen Letalitätsfaktor darstellt (Blaser et al. 2019). Die Letalität eines ACS nach Entlastungslaparotomie wurde in einem Review, das 286 Patienten einbezog mit 49,7 % beziffert (Van Damme und De Waele 2018). Vergleicht man die Zahlen dieser Arbeit mit den Letalitätsangaben

anderer Arbeiten, die ein vergleichbares Patientenkollektiv untersuchten, erscheint der hier gemessene Prozentsatz plausibel (McCann et al. 2019) (Schreiber et al. 2014) und zeigt die extreme Erkrankungsschwere der untersuchten Kohorte auf.

Die vermutete falsch niedrige Erfassung des SAPS-II-Scores als Letalitäts-Prädiktor und entsprechende Unterschätzung der Letalität durch den Einsatz von Verfahren zum extrakorporalen Lungenersatz mit entsprechender artifizieller Erhöhung von Horowitz-Index und gegebenenfalls auch des MAP wurde bereits in der Diskussion der Scoring-Werte beschrieben.

Aus ethischen Gründen kann es für diese Arbeit keine Kontrollgruppe geben, da – wie im entsprechenden Kapitel beschrieben – ein letalitätssenkender Effekt der Entlastungslaparotomie beim ACS beschrieben wurde. Aufgrund der pathophysiologischen Auswirkungen des ACS müsste eine Letalität von annähernd 100 % ohne operative Intervention angenommen werden, vorausgesetzt, die konservativen Maßnahmen wurden vor Stellung der OP-Indikation adäquat umgesetzt. In diesem Fall würde die Letalitätssenkung durch die Entlastungslaparotomie bei rund 20 % liegen.

Insgesamt spielt aber die Letalitätsrate bei dieser Untersuchung nur eine untergeordnete Rolle.

Die Frage nach Aggravierung eines bestehenden ARDS durch den operativen Eingriff kann in der vorliegenden Arbeit nicht geklärt werden. Die positiven Einflüsse auf Beatmungsparameter sind jedoch signifikant und die Unterbrechung des Circulus vitiosus des ACS erscheint klinisch wesentlich relevanter als der traumatische Reiz durch eine Längslaparotomie.

4.3 Limitationen

Die Limitationen der vorliegenden Arbeit liegen zunächst im retrospektiven und monozentrischen Design. Somit unterliegt die Datengenauigkeit gewissen Einschränkungen. Eine prospektive Studie zur untersuchten Fragestellung erscheint jedoch aufgrund der geringen Fallzahlen in einem mehrjährigen Beobachtungszeitraum, die für sich auch eine Limitation der hier getroffenen Aussagen mit sich bringen, als schwierig umzusetzen.

Die monozentrische Durchführung der Arbeit reduziert die Allgemeingültigkeit der Ergebnisse, da zentrumsspezifische Besonderheiten nicht ausgeschlossen werden können.

Aufgrund der vielfältigen Grunderkrankungen für die hier beobachteten Syndrome ARDS und ACS – insbesondere bei deren sekundären Formen – wäre prinzipiell die Bildung weiterer Subgruppen interessant gewesen. Dies war aufgrund der geringen Fallzahl von n = 76 jedoch nicht immer sinnvoll. Bereits in den durchgeführten statistischen Analysen waren große Standardabweichungen und ein seltenes Erreichen des Signifikanzniveaus zu beobachten.

5. Zusammenfassung

Das ARDS und das abdominelle Kompartmentsyndrom (ACS) sind zwei Krankheitsbilder, die vielfältigen Wechselwirkungen unterliegen. Beide gehen mit einer stark erhöhten Letalität einher. Ziel dieser retrospektiven, monozentrischen Datenanalyse war die Untersuchung der physiologischen Auswirkungen einer Entlastungslaparotomie bei ACS und gleichzeitig vorliegendem ARDS.

Im Erfassungszeitraum von Januar 2011 bis Juli 2019 konnten 76 Patienten identifiziert werden, bei denen gleichzeitig zum vorliegenden ARDS eine Entlastungslaparotomie bei abdominellem Kompartmentsyndrom durchgeführt wurde. Von diesen wurde bei 41 Patienten (53,9 %) ein primäres ARDS und entsprechend bei 35 Patienten (46,1 %) ein sekundäres ARDS diagnostiziert.

29 Patienten erhielten ein extrakorporales Lungenersatzverfahren.

Der SAPS II-Score für das Gesamtkollektiv betrug präoperativ 55 ± 13,6 und fiel am postoperativen Tag nicht signifikant. Die Letalität lag mit 77 % aufgrund der Erkrankungsschwere erwartbar hoch.

Statistisch signifikante Änderungen erreichten von den untersuchten Parametern die perioperative Verbesserung der pulmonalen Compliance, die Verbesserung des Horowitz-Indexes, die Steigerung des Atemzugvolumens trotz signifikanter Senkung der Beatmungsdruckes (P_{insp}) sowie der Abfall des mittleren arteriellen Blutdruckes und des Blasendruckes.

In der Auswertung wurden neben dem Gesamtkollektiv auch Berechnungen für Subgruppen nach Überleben und primärem/sekundärem ARDS durchgeführt.

Hier zeigten die überlebenden Patienten sowie die Patienten mit primärem ARDS einen signifikant niedrigeren Laktatspiegel, der somit der erwartete Prädiktor für Letalität war. Auch der SAPS-II-Score korrelierte mit dem Überleben.

Patienten mit einem sekundären ARDS zeigten darüber hinaus postoperativ eine signifikant höhere Verbesserung der pulmonalen Compliance und des Horowitz-Indexes. Insgesamt waren durch das heterogene Patientenklientel und dadurch bedingt hohen Standardabweichungen nur eingeschränkte Aussagen möglich. Die Ergebnisse für Beatmungsparameter, Laktat, Blasendruck, SAPS-II-Score und Letalität zeigen aber eine gute Übereinstimmung mit den Ergebnissen anderer Studien.

Summary

ARDS and abdominal compartment syndrome both are severe illnesses, which are heavily influencing each other. Both have a high mortality. The aim of this retrospective and monocentric study was to investigate the physiologic effects of a decompressive laparotomy in patients with both ACS and ARDS.

In the analyzed period of time, which was from January 2011 to July 2019, 76 patients could be identified and included in the study. 41 patients (53.9 %) had a primary ARDS and 35 patients (46.1 %) had a secondary ARDS. 29 patients received an extracorporeal life support-treatment.

The average SAPS-II-score was 55 ± 13.6 before surgery and did not differ significantly after surgery. Lethality was as high as 77 % and therefore within the expected range regarding to the severity of the investigated illnesses.

Out of the investigated parameters only the following differed from pre- to postoperative measurements with statistic significance: Pulmonary compliance rose as well as the oxygenation-index and tidal volume of ventilation although inspiration pressure was lowered also significantly within the first hour postoperative. MAP and intravesical pressure were lowered after surgery.

For further statistic evaluation, subgroups were built for survivor/nonsurvivor and primary/secondary ARDS.

It was shown, that both serum lactate and SAPS II-Score correlated with mortality as it was supposed to be.

Furthermore, patients with a secondary ARDS showed a significantly better recovery of both pulmonary compliance and oxygenation-index.

Statistically significant differences were few in general, due to very heterogenic patients and therefore high standard-deviations. Nevertheless ventilation parameters, serum lactate, bladder pressure SAPS II-Score and lethality showed good correlations with findings in other studies.

6. Abkürzungsverzeichnis

Abb.:	Abbildung
ACS:	abdominelles Kompartmentsyndrom
ARDS:	akutes Lungenversagen (acute respiratory distress syndrome)
BGA:	Blutgasanalyse
Bzw:	beziehungsweise
CO:	engl. cardiac output
CPP:	engl. cerebral perfusion pressure
CVP:	engl. central venous pressure
cmH_2O:	Zentimeter Wassersäule
$ECCO_2R$:	engl. extracorporeal CO_2-removal
ECLS:	engl. extracorporeal life support
ECMO:	Extrakorporale Membranoxygenierung
Et al.:	lat. et alii, „und Mitarbeiter“
FiO_2:	engl. fraction of inspired oxygen = inspiratorische Sauerstofffraktion
Ggf.:	gegebenenfalls
HI:	Horowitz-Index
IAH:	intraabdominelle Hypertonie
IBP:	engl. intra bladder pressure
ICD:	International Classification of Diseases (aktuell Version 10)
ICM:	Integrated Care Manager, Software der Firma Drägerwerk AG & Co KGaA
ICP:	engl. intracranial pressure
ITP:	engl. Intrathoracic pressure
MAP:	engl. mean arterial pressure
mmHg:	Millimeter Quecksilbersäule
PaO_2:	arterieller Sauerstoffpartialdruck
DAMPs:	engl. danger oder damage associated molecular patterns
PAP:	engl. pulmonal arterial pressure
SaO_2:	arterielle Sauerstoffsättigung des Blutes
SAPS II:	Simplified Acute Physiology Score II
SD:	Standardabweichung
SpO_2:	peripher gemessene Sauerstoffsättigung des Blutes

SvO_2:	venöse Sauerstoffsättigung des Blutes
SPSS:	Statistical Package for the Social Sciences, Software der Firma IBM
Tab:	Tabelle
TLR:	engl. toll-like receptor
UKE:	Universitätsklinikum Eppendorf, Hamburg
VILI:	beatmungsinduzierte Lungenschäden (engl.: ventilator induced lung injury)
WSACS:	World Society of Abdominal Compartment Syndrome
ZVD:	Zentraler Venendruck

7. Literaturverzeichnis

Al-Abassi, A. A., A. S. Al Saadi, and F. Ahmed. 2018. 'Is intra-bladder pressure measurement a reliable indicator for raised intra-abdominal pressure? A prospective comparative study', *BMC Anesthesiol*, 18: 69.

Amato, M. B., M. O. Meade, A. S. Slutsky, L. Brochard, E. L. Costa, D. A. Schoenfeld, T. E. Stewart, M. Briel, D. Talmor, A. Mercat, J. C. Richard, C. R. Carvalho, and R. G. Brower. 2015. 'Driving pressure and survival in the acute respiratory distress syndrome', *N Engl J Med*, 372: 747-55.

Amato, Marcelo, Carmen Barbas, Denise Medeiros, Ricardo Magaldi, Guilherme Schettino, Lorenzi Geraldo, Ronaldo Kairalla, Daniel Deheinzelin, Carlos Munoz, Roselaine Oliveira, Teresa Takagaki, and Carlos Carvalho. 1998. 'Amato MB, Barbas CS, Medeiros DM: Effect of a protective-ventilation strategy on mortality in the acute respiratory distress syndrome. N Engl J Med 338: 347-354', *The New England journal of medicine*, 338: 347-54.

Ashbaugh, DavidG, D. Boyd Bigelow, ThomasL Petty, and BernardE Levine. 1967. 'ACUTE RESPIRATORY DISTRESS IN ADULTS', *The Lancet*, 290: 319-23.

Augusto, J. F., J. L. Teboul, P. Radermacher, and P. Asfar. 2011. 'Interpretation of blood pressure signal: physiological bases, clinical relevance, and objectives during shock states', *Intensive Care Med*, 37: 411-9.

Barry, Wesley E, Shannon L Castle, Jamie Golden, David M Rosenberg, Aaron R Jensen, and David Bliss. 2019. 'Laparotomy complications on extracorporeal life support: Surgical site bleeding does not increase mortality', *Journal of Pediatric Surgery*, 54: 1736-39.

Bellani, Giacomo, John G. Laffey, Tài Pham, and Eddy Fan. 2016. 'The LUNG SAFE study: a presentation of the prevalence of ARDS according to the Berlin Definition!', *Critical Care*, 20.

Blaser, Annika Reintam, Adrian Regli, Bart De Keulenaer, Edward Kimball, Liis Starkopf, Wendy Davis, Patrick Greiffenstein, and Joel Starkopf. 2019. 'Incidence, Risk Factors, and Outcomes of Intra-Abdominal Hypertension in Critically Ill Patients—A Prospective Multicenter Study (IROI Study)', *Critical Care Medicine*, 47: 535-42.

Bos, L. D. J., B. P. Scicluna, D. S. Y. Ong, O. Cremer, T. van der Poll, and M. J. Schultz. 2019. 'Understanding Heterogeneity in Biologic Phenotypes of Acute Respiratory Distress Syndrome by Leukocyte Expression Profiles', *Am J Respir Crit Care Med*, 200: 42-50.

Bouveresse, S., G. Piton, N. Badet, G. Besch, S. Pili-Floury, and E. Delabrousse. 2019. 'Abdominal compartment syndrome and intra-abdominal hypertension in critically ill patients: diagnostic value of computed tomography', *Eur Radiol*, 29: 3839-46.

Bouveresse, S., G. Piton, and E. Delabrousse. 2017. 'The round belly sign', *Abdom Radiol (NY)*, 42: 663-64.

Bradley, Stanley E., and Geraldine P. Bradley. 1947. 'THE EFFECT OF INCREASED INTRA-ABDOMINAL PRESSURE ON RENAL FUNCTION IN MAN 1', *Journal of Clinical Investigation*, 26: 1010-22.

Braune, S., and S. Kluge. 2013. '[ARDS--an update]', *Dtsch Med Wochenschr*, 138: 1019-22.

Brodie, Daniel, Arthur S. Slutsky, and Alain Combes. 2019. 'Extracorporeal Life Support for Adults With Respiratory Failure and Related Indications: A Review', *JAMA*, 322: 557-68.

Brower, R. G., M. A. Matthay, A. Morris, D. Schoenfeld, B. T. Thompson, A. Wheeler, and Network Acute Respiratory Distress Syndrome. 2000. 'Ventilation with lower tidal volumes as compared with traditional tidal volumes for acute lung injury and the acute respiratory distress syndrome', *N Engl J Med*, 342: 1301-8.

Calfee, C. S., K. Delucchi, P. E. Parsons, B. T. Thompson, L. B. Ware, M. A. Matthay, and Nhlbi Ards Network. 2014. 'Subphenotypes in acute respiratory distress syndrome: latent class analysis of data from two randomised controlled trials', *Lancet Respir Med*, 2: 611-20.

Calfee, C. S., M. A. Matthay, M. D. Eisner, N. Benowitz, M. Call, J. F. Pittet, and M. J. Cohen. 2011. 'Active and passive cigarette smoking and acute lung injury after severe blunt trauma', *Am J Respir Crit Care Med*, 183: 1660-5.

Casserly, B., G. S. Phillips, C. Schorr, R. P. Dellinger, S. R. Townsend, T. M. Osborn, K. Reinhart, N. Selvakumar, and M. M. Levy. 2015. 'Lactate measurements in sepsis-induced tissue hypoperfusion: results from the Surviving Sepsis Campaign database', *Crit Care Med*, 43: 567-73.

Cheatham, M. L. 2009. 'Abdominal compartment syndrome: pathophysiology and definitions', *Scand J Trauma Resusc Emerg Med*, 17: 10.

Cheng, J., Z. Wei, X. Liu, X. Li, Z. Yuan, J. Zheng, X. Chen, G. Xiao, and X. Li. 2013. 'The role of intestinal mucosa injury induced by intra-abdominal hypertension in the development of abdominal compartment syndrome and multiple organ dysfunction syndrome', *Crit Care*, 17: R283.

Combes, A., D. Hajage, G. Capellier, A. Demoule, S. Lavoue, C. Guervilly, D. Da Silva, L. Zafrani, P. Tirot, B. Veber, E. Maury, B. Levy, Y. Cohen, C. Richard, P. Kalfon, L. Bouadma, H. Mehdaoui, G. Beduneau, G. Lebreton, L. Brochard, N. D. Ferguson, E. Fan, A. S. Slutsky, D. Brodie, A. Mercat, Reva Eolia Trial Group, and Ecmonet. 2018. 'Extracorporeal Membrane Oxygenation for Severe Acute Respiratory Distress Syndrome', *N Engl J Med*, 378: 1965-75.

Cooke, C. R., J. M. Kahn, E. Caldwell, V. N. Okamoto, S. R. Heckbert, L. D. Hudson, and G. D. Rubenfeld. 2008. 'Predictors of hospital mortality in a population-based cohort of patients with acute lung injury', *Crit Care Med*, 36: 1412-20.

De Laet, I. E., Mlng Malbrain, and J. J. De Waele. 2020. 'A Clinician's Guide to Management of Intra-abdominal Hypertension and Abdominal Compartment Syndrome in Critically Ill Patients', *Crit Care*, 24: 97.

De Waele, J. J., E. A. Hoste, and M. L. Malbrain. 2006. 'Decompressive laparotomy for abdominal compartment syndrome--a critical analysis', *Crit Care*, 10: R51.

De Waele, J. J., M. L. Malbrain, and A. W. Kirkpatrick. 2015. 'The abdominal compartment syndrome: evolving concepts and future directions', *Crit Care*, 19: 211.

Dodoo-Schittko, F., S. Brandstetter, M. Brandl, S. Blecha, M. Quintel, S. Weber-Carstens, S. Kluge, T. Kirschning, T. Muders, S. Bercker, B. Ellger, C. Arndt, P. Meybohm, M. Adamzik, A. Goldmann, C. Karagiannidis, T. Bein, C. Apfelbacher, and Dacapo Study Group. 2018. 'German-wide prospective DACAPO cohort of survivors of the acute respiratory distress syndrome (ARDS): a cohort profile', *BMJ Open*, 8: e019342.

Dorinsky, P. M., and M. E. Whitcomb. 1983. 'The effect of PEEP on cardiac output', *Chest*, 84: 210-6.

Emerson, Haven. 1911. 'INTRA-ABDOMINAL PRESSURES', *Archives of Internal Medicine*, VII: 754-84.

Fichtner, F., Adamzik, M., Bauer, A. 2017. 'S3-Leitlinie Invasive Beatmung und Einsatz extrakorporaler Verfahren bei akuter respiratorischer Insuffizienz 1. Auflage, Langversion, Stand 04.12.2017'.

Glowka, Tim R., Jens-Christian Schewe, Stefan Muenster, Christian Putensen, Jörg C. Kalff, and Dimitrios Pantelis. 2018. 'Decompressive laparotomy for the treatment of the abdominal compartment syndrome during extracorporeal membrane oxygenation support', *Journal of Critical Care*, 47: 274-79.

Gottschaldt, U, and AW Reske. 2018. 'Pathophysiologie des Lungenversagens', *Anästh Intensivmed*, 59: 249-64.

Guetta, O., E. Brotfain, G. Shaked, G. Sebbag, M. Klein, and D. Czeiger. 2020. 'Intra-abdominal pressure may be elevated in patients with open abdomen after emergent laparotomy', *Langenbecks Arch Surg*.

Haas, S. A., T. Lange, B. Saugel, M. Petzoldt, V. Fuhrmann, M. Metschke, and S. Kluge. 2016. 'Severe hyperlactatemia, lactate clearance and mortality in unselected critically ill patients', *Intensive Care Med*, 42: 202-10.

Haussner, F., S. Chakraborty, R. Halbgebauer, and M. Huber-Lang. 2019. 'Challenge to the Intestinal Mucosa During Sepsis', *Front Immunol*, 10: 891.

Herridge, M. S., C. M. Tansey, A. Matte, G. Tomlinson, N. Diaz-Granados, A. Cooper, C. B. Guest, C. D. Mazer, S. Mehta, T. E. Stewart, P. Kudlow, D. Cook, A. S. Slutsky, A. M. Cheung, and Group Canadian Critical Care Trials. 2011. 'Functional disability 5 years after acute respiratory distress syndrome', *N Engl J Med*, 364: 1293-304.

Holodinsky, Jessalyn K, Derek J Roberts, Chad G Ball, Annika Reintam Blaser, Joel Starkopf, David A Zygun, Henry Thomas Stelfox, Manu L Malbrain, Roman C Jaeschke, and Andrew W Kirkpatrick. 2013. 'Risk factors for intra-abdominal hypertension and abdominal compartment syndrome among adult intensive care unit patients: a systematic review and meta-analysis', *Critical Care*, 17: R249.

Johna, S., E. Taylor, C. Brown, and G. Zimmerman. 1999. 'Abdominal compartment syndrome: does intra-cystic pressure reflect actual intra-abdominal pressure? A prospective study in surgical patients', *Crit Care*, 3: 135-38.

Karagiannidis, C., T. Bein, and W. Windisch. 2020. '[Update and Comment on the German S3 "Clinical Guideline for Treating Acute Respiratory Insufficiency with Invasive Ventilation and Extracorporeal Membrane Oxygenation: Evidence-Based Recommendations"]', *Pneumologie*, 74: 46-49.

Khot, Z., P. B. Murphy, N. Sela, N. G. Parry, K. Vogt, and I. M. Ball. 2019. 'Incidence of Intra-Abdominal Hypertension and Abdominal Compartment Syndrome: A Systematic Review', *J Intensive Care Med*: 885066619892225.

Kirkpatrick, A. W., P. B. McBeth, C. G. Ball, J. C. Ejike, I. E. De Laet, and D. Nickerson. 2016. 'Mesenteric ischemia, intra-abdominal hypertension, and the abdominal compartment syndrome', *Plast Surg (Oakv)*, 24: 9-10.

Kirkpatrick, A. W., D. J. Roberts, J. De Waele, R. Jaeschke, M. L. Malbrain, B. De Keulenaer, J. Duchesne, M. Bjorck, A. Leppaniemi, J. C. Ejike, M. Sugrue, M. Cheatham, R. Ivatury, C. G. Ball, A. Reintam Blaser, A. Regli, Z. J. Balogh, S. D'Amours, D. Debergh, M. Kaplan, E. Kimball, C. Olvera, and Syndrome Pediatric Guidelines Sub-Committee for the World Society of the Abdominal Compartment. 2013. 'Intra-abdominal hypertension and the abdominal compartment syndrome: updated consensus definitions and clinical practice guidelines from the World Society of the Abdominal Compartment Syndrome', *Intensive Care Med*, 39: 1190-206.

Kluge S., Sieweke A. 2019. 'Akutes Lungenversagen (ARDS)', *Lehnert H. (eds) DGIM Innere Medizin.*

Laennec, René Théophile Hyacinthe, and John Forbes. 1823. *A treatise of the diseases of the chest, in which they are described according to their anatomical characters,*

and their diagnosis established on a new principle by means of acoustick instruments (J. Webster: Philadelphia,).
Le Gall, J. R., S. Lemeshow, and F. Saulnier. 1993. 'A new Simplified Acute Physiology Score (SAPS II) based on a European/North American multicenter study', *JAMA*, 270: 2957-63.
Lebiedz, P., Kluge, S. & Braune, S. 2016. 'Extrakorporale Lungenunterstützung beim hyperkapnischen Lungenversagen', *Pneumologe*, 13: 406–12.
Malbrain, M. L., I. De Laet, J. J. De Waele, M. Sugrue, A. Schachtrupp, J. Duchesne, G. Van Ramshorst, B. De Keulenaer, A. W. Kirkpatrick, S. Ahmadi-Noorbakhsh, J. Mulier, P. Pelosi, R. Ivatury, F. Pracca, M. David, and D. J. Roberts. 2014. 'The role of abdominal compliance, the neglected parameter in critically ill patients - a consensus review of 16. Part 2: measurement techniques and management recommendations', *Anaesthesiol Intensive Ther*, 46: 406-32.
Malbrain, Manu, Davide Chiumello, Paolo Pelosi, David Bihari, Richard Innes, V. Ranieri, Monica Del Turco, Alexander Wilmer, Nicola Brienza, Vincenzo Malcangi, Jonathan Cohen, Andre Japiassu, Bart De Keulenaer, Ronny Daelemans, Luc Jacquet, Pierre-François Laterre, Günther Frank, Paulo de Souza, Bruno Cesana, and Luciano Gattinoni. 2005. 'Incidence and prognosis of intraabdominal hypertension in a mixed population of critically ill patients: A multiple-center epidemiological study*', *Critical Care Medicine*, 33: 315-22.
Matthay, M. A., L. B. Ware, and G. A. Zimmerman. 2012. 'The acute respiratory distress syndrome', *J Clin Invest*, 122: 2731-40.
McCann, C., K. Adams, A. Schizas, M. George, N. A. Barrett, D. L. A. Wyncoll, and L. Camporota. 2019. 'Outcomes of emergency laparotomy in patients on extracorporeal membrane oxygenation for severe respiratory failure: A retrospective, observational cohort study', *Journal of Critical Care*, 53: 253-57.
Moss, M., B. Bucher, F. A. Moore, E. E. Moore, and P. E. Parsons. 1996. 'The role of chronic alcohol abuse in the development of acute respiratory distress syndrome in adults', *JAMA*, 275: 50-4.
Otani, S., and C. M. Coopersmith. 2019. 'Gut integrity in critical illness', *J Intensive Care*, 7: 17.
Pelosi, Paolo, and Maria Vargas. 2012. 'Mechanical ventilation and intra-abdominal hypertension: 'Beyond Good and Evil'', *Critical Care*, 16: 187.
Potey, P. M., A. G. Rossi, C. D. Lucas, and D. A. Dorward. 2019. 'Neutrophils in the initiation and resolution of acute pulmonary inflammation: understanding biological function and therapeutic potential', *J Pathol*, 247: 672-85.
Ranieri, V. Marco, Gordon D. Rubenfeld, B. Taylor Thompson, Niall D. Ferguson, Ellen Caldwell, Eddy Fan, Luigi Camporota, Arthur S. Slutsky, and ARDS Definition Task Force. 2012. 'Acute respiratory distress syndrome: the Berlin Definition', *JAMA*, 307: 2526-33.
Rubenfeld, G. D., E. Caldwell, E. Peabody, J. Weaver, D. P. Martin, M. Neff, E. J. Stern, and L. D. Hudson. 2005. 'Incidence and outcomes of acute lung injury', *N Engl J Med*, 353: 1685-93.
Schneider, C. G., J. Scholz, and J. R. Izbicki. 2000. 'Das abdominelle Kompartment-Syndrom', *AINS - Anästhesiologie · Intensivmedizin · Notfallmedizin · Schmerztherapie*, 35: 523-29.
Schreiber, Joerg, Axel Nierhaus, Eik Vettorazzi, Stephan A Braune, Daniel P Frings, Yogesh Vashist, Jakob R Izbicki, and Stefan Kluge. 2014. 'Rescue bedside laparotomy in the intensive care unit in patients too unstable for transport to the operating room', *Critical Care*, 18: R123.

Sensen, B., S. Braune, G. de Heer, T. Bein, and S. Kluge. 2017. 'Das Leben nach ARDS', *Medizinische Klinik - Intensivmedizin und Notfallmedizin*, 112: 605-11.
Thompson, B. Taylor, Rachel C. Chambers, and Kathleen D. Liu. 2017. 'Acute Respiratory Distress Syndrome', *New England Journal of Medicine*, 377: 562-72.
Thorington, J.M.; Schmidt, C.F. . 1923. 'A study of urinary output and blood-pressure changes resulting in experimental ascites.', *Am J Med Sci.*: 880–90.
Van Damme, Lana, and Jan J. De Waele. 2018. 'Effect of decompressive laparotomy on organ function in patients with abdominal compartment syndrome: a systematic review and meta-analysis', *Critical Care*, 22: 179.
Viswan, A., P. Ghosh, D. Gupta, A. Azim, and N. Sinha. 2019. 'Distinct Metabolic Endotype Mirroring Acute Respiratory Distress Syndrome (ARDS) Subphenotype and its Heterogeneous Biology', *Sci Rep*, 9: 2108.
Wagner, C., M. Griesel, A. Mikolajewska, A. Mueller, M. Nothacker, K. Kley, M. I. Metzendorf, A. L. Fischer, M. Kopp, M. Stegemann, N. Skoetz, and F. Fichtner. 2021. 'Systemic corticosteroids for the treatment of COVID-19', *Cochrane Database Syst Rev*, 8: CD014963.
Wise, R., D. J. Roberts, S. Vandervelden, D. Debergh, J. J. De Waele, I. De Laet, A. W. Kirkpatrick, B. L. De Keulenaer, and M. L. Malbrain. 2015. 'Awareness and knowledge of intra-abdominal hypertension and abdominal compartment syndrome: results of an international survey', *Anaesthesiol Intensive Ther*, 47: 14-29.
Xiao, Z., C. Wilson, H. L. Robertson, D. J. Roberts, C. G. Ball, C. N. Jenne, and A. W. Kirkpatrick. 2015. 'Inflammatory mediators in intra-abdominal sepsis or injury - a scoping review', *Crit Care*, 19: 373.
Zaage, Dr J. 2005. 'Das abdominelle Kompartmentsyndrom', *Trauma und Berufskrankheit*.

8. Danksagung

Ich möchte mich an dieser Stelle bei allen Menschen bedanken, die die Erstellung dieser Promotionsarbeit unterstützt und überhaupt erst möglich gemacht haben. Insbesondere möchte ich mich bedanken bei:

Herrn Professor Dr. med. Stefan Kluge (Direktor der Klinik für Intensivmedizin, UKE) für die Überlassung des Themas sowie für viel Unterstützung und positive Motivation.

Herrn PD Dr. med. Christoph Burdelski (Oberarzt in der Klinik für Intensivmedizin, UKE) für die großzügige Unterstützung in allen Belangen dieser Arbeit, die gute, sehr zeitintensive Betreuung und Motivation, ohne die die vorliegende Arbeit nicht entstanden wäre.

Herrn Oberarzt PD Dr. med. Kai Bachmann und Frau Dr. med. Christine Nitschke (beide Klinik für Allgemein-, Viszeral-, und Thoraxchirurgie) für die Unterstützung bei der Datenerhebung.

Meinen Kollegen für Unterstützung und Ratschläge, insbesondere Herrn Dr. med. Alexandru Ogica und Herrn Andres Brockmann.

Herrn Hubertus Pissoke für Unterstützung bei der Datenerhebung.

Meiner Frau Heike für die Unterstützung, die Liebe, den guten Zuspruch und die Durchsicht des Manuskriptes.

Meinen Eltern und meiner Großmutter für die Ermöglichung meines Werdeganges, für lebenslange Unterstützung und vielfältige Ratschläge.

9. Lebenslauf

Persönliche Daten

Name:	Marco Schulte
E-Mail:	schultemarco@gmx.de
Geburtsdatum:	21.09.1978
Geburtsort:	Herford
Familienstand:	verheiratet

Schulische Ausbildung

1986-1989	Grundschule Oetinghausen
1989-1998	Königin-Mathilde-Gymnasium, Herford
1998	Abitur

Zivildienst

07/1998-08/1999	Krankentransportstelle der Stadt Bünde als Rettungssanitäter

Studium

10/1999-05/2006	Humanmedizin an der Christian-Albrecht-Universität Kiel 08/01 Physikum 08/02 1. Staatsexamen 03/05 2. Staatsexamen (verzögert durch Auslandsaufenthalt) 05/06 3. Staatsexamen, Approbation

Praktisches Jahr

04/2005-07/2005	Klinik für Innere Medizin, Westküstenklinikum Heide
07/2005-11/2005	Klinik für Anästhesiologie, Klinikum Itzehoe
11/2005-03/2006	Hospital de Urgencias, Córdoba, Argentinien

05/2016	Approbation als Arzt

Berufserfahrung

03/2007-07/2010	Assistenzarzt in der Medizinischen Klinik, Klinikum Itzehoe
08/2010-01/2013	Assistenzarzt in der Klinik für Anästhesiologie, Städtisches Klinikum Lüneburg
09/2013	Zusatzbezeichnung Notfallmedizin
02/2013-09/2017	Assistenz-/Facharzt in der Klinik für Anästhesiologie, Intensivmedizin und Schmerztherapie des KGU Frankfurt
02/2014	Facharzt für Anästhesie
10/2017- auf Weiteres	Facharzt in der Klinik für Intensivmedizin am UKE Hamburg
02/2019	Zusatzbezeichnung Intensivmedizin

10. Eidesstattliche Versicherung

Ich versichere ausdrücklich, dass ich die Arbeit selbständig und ohne fremde Hilfe verfasst, andere als die von mir angegebenen Quellen und Hilfsmittel nicht benutzt und die aus den benutzten Werken wörtlich oder inhaltlich entnommenen Stellen einzeln nach Ausgabe (Auflage und Jahr des Erscheinens), Band und Seite des benutzten Werkes kenntlich gemacht habe.
Ferner versichere ich, dass ich die Dissertation bisher nicht einem Fachvertreter an einer anderen Hochschule zur Überprüfung vorgelegt oder mich anderweitig um Zulassung zur Promotion beworben habe.
Ich erkläre mich einverstanden, dass meine Dissertation vom Dekanat der Medizinischen Fakultät mit einer gängigen Software zur Erkennung von Plagiaten überprüft werden kann.

Unterschrift: .....