

UNIVERSITÄTSKLINIKUM HAMBURG-EPPENDORF

Zentrum für Anästhesiologie und Intensivmedizin
Klinik für Intensivmedizin

Professor Dr. med. Stefan Kluge

Assoziation zwischen Dyskapnie, Atemmechanikparametern und Sterblichkeit bei akuten Lungenversagen - eine retrospektive Kohortenstudie

Dissertation

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

vorgelegt von:

Dr. med. univ. Josephine Braunsteiner
aus Wien

Hamburg 2024

(wird von der Medizinischen Fakultät ausgefüllt)

**Angenommen von der
Medizinischen Fakultät der Universität Hamburg am: 16.04.2025**

Veröffentlicht mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät der Universität Hamburg

Prüfungsausschuss, der/die Vorsitzende: PD Dr. Hans F. E. Klose

Prüfungsausschuss, zweite/r Gutachter/in: PD Dr. Marlene Fischer

Inhaltsverzeichnis

1 ORIGINALARBEIT	4
2 DARSTELLUNG DER PUBLIKATIONSSCHRIFT	14
2.1 EINLEITUNG	14
2.2 MATERIAL UND METHODEN	16
2.2.1 STUDIENDESIGN	16
2.2.2 ARTERIELLES KOHLENDIOXID	16
2.2.3 ATEMMECHANIKPARAMETER.....	17
2.2.4 DATENERHEBUNG	17
2.2.5 STATISTISCHE AUSWERTUNG	18
2.3 ERGEBNISSE	18
2.3.1 CHARAKTERISIERUNG DER STUDIENPOPULATION	18
2.3.2 PFADANALYSEN	19
2.3.3 SENSITIVITÄTSANALYSE	20
2.4 DISKUSSION	21
2.5 FAZIT.....	25
3 LITERATURVERZEICHNIS	26
4 KURZFASSUNG	30
4.1 ZUSAMMENFASSUNG	30
4.2 CONCLUSION	30
5 ERKLÄRUNG DES EIGENANTEILS	31
6 DANKSAGUNG.....	32
7 LEBENSLAUF.....	33
8 EIDESSTATTLICHE ERKLÄRUNG.....	33

Association Between Dyscapnia, Ventilatory Variables, and Mortality in Patients With Acute Respiratory Distress Syndrome—A Retrospective Cohort Study

Journal of Intensive Care Medicine
1-10

© The Author(s) 2024

Article reuse guidelines:

sagepub.com/journals-permissions

DOI: 10.1177/08850666241252741

journals.sagepub.com/home/jic



Josephine Braunsteiner, MD^{1,*}, Liesa Castro, MD^{1,*},
Christian Wiessner, MSc², Jörn Gensemann, MD¹ ,
Maria Schroeder, MD¹, Christoph Burdelski, MD¹,
Barbara Sensen, MD¹, Stefan Kluge, MD¹, and Marlene Fischer, MD,
PhD¹

Abstract

Background: This study aimed to investigate the associations between dyscapnia, ventilatory variables, and mortality. We hypothesized that the association between mechanical power or ventilatory ratio and survival is mediated by dyscapnia. **Methods:** Patients with moderate or severe acute respiratory distress syndrome (ARDS), who received mechanical ventilation within the first 48 h after admission to the intensive care unit for at least 48 h, were included in this retrospective single-center study. Values of arterial carbon dioxide (PaCO_2) were categorized into “hypercapnia” ($\text{PaCO}_2 \geq 50$ mm Hg), “normocapnia” (PaCO_2 36–49 mmHg), and “hypocapnia” ($\text{PaCO}_2 \leq 35$ mm Hg). We used path analyses to assess the associations between ventilatory variables (mechanical power and ventilatory ratio) and mortality, where hypocapnia or hypercapnia were included as mediating variables. **Results:** Between December 2017 and April 2021, 435 patients were included. While there was a significant association between mechanical power and hypercapnia ($B_{EM} = 0.24$ [95% CI: 0.15; 0.34], $P < .01$), there was no significant association between mechanical power or hypercapnia and ICU mortality. The association between mechanical power and intensive care unit (ICU) mortality was fully mediated by hypocapnia ($B_{EM} = -0.10$ [95% CI: -0.19 ; 0.00], $P = .05$; $B_{MO} = 0.38$ [95% CI: 0.13; 0.63], $P < .01$). Ventilatory ratio was significantly associated with hypercapnia ($B = 0.23$ [95% CI: 0.14; 0.32], $P < .01$). There was no significant association between ventilatory ratio, hypercapnia, and mortality. There was a significant effect of ventilatory ratio on mortality, which was fully mediated by hypocapnia ($B_{EM} = -0.14$ [95% CI: -0.24 ; -0.05], $P < .01$; $B_{MO} = 0.37$ [95% CI: 0.12; 0.62], $P < .01$). **Conclusion:** In mechanically ventilated patients with moderate or severe ARDS, the association between mechanical power and mortality was fully mediated by hypocapnia. Likewise, there was a mediating effect of hypocapnia on the association between ventilatory ratio and ICU mortality. Our results indicate that the debate on dyscapnia and outcome after ARDS should consider the impact of ventilatory variables.

Keywords

hypercapnia, hypocapnia, respiratory failure, mechanical ventilation, mechanical power, ventilatory ratio

Introduction

Acute respiratory distress syndrome (ARDS) is an acute inflammatory lung injury caused by heterogeneous damaging factors resulting in increased permeability of the alveolo-capillary membrane, nonventilated lung tissue, venous admixture, and dead space.¹ Notably, hospital mortality after ARDS is still as high as 40%.² Despite its severe impact on outcome, ARDS remains underrecognized and consequently undertreated by clinicians practicing in the era of the Berlin definition.²

¹Department of Intensive Care Medicine, University Medical Center Hamburg-Eppendorf, Hamburg, Germany

²Institute of Medical Biometry and Epidemiology, University Medical Centre Hamburg-Eppendorf, Hamburg, Germany

*These authors contributed equally to this work.

Received January 16, 2024. Received revised April 19, 2024. Accepted April 19, 2024.

Corresponding Author:

Marlene Fischer, Department of Intensive Care Medicine, University Medical Center Hamburg-Eppendorf, Martinistraße 52, 20246 Hamburg, Germany.
Email: mar.fischer@uke.de

In order to support ventilation and oxygenation, mechanical ventilation is one of the cornerstones in the treatment of ARDS.³ Even though the use of mechanical ventilation is vital, it may aggravate preexisting lung injury. The understanding that patients with ARDS are prone to suffer from ventilator-induced lung injury (VILI) has led to lung-protective strategies.^{4–7} In favor of lung-protective ventilation, permissive hypercapnia has been accepted by healthcare professionals.⁸ However, recent observations have questioned the concept of permissive hypercapnia suggesting an association with high ICU mortality.^{9,10} By contrast, an analysis from the LUNG SAFE Investigators found a link between hypocapnia and increased mortality in patients with moderate and severe ARDS.¹¹

If and how dyscapnia affects survival after ARDS remains a matter of debate that was recently addressed by Schultz et al.¹² Rather than dyscapnia itself, the forces of mechanical ventilation may be linked with mortality in ARDS patients, where dyscapnia is an epiphenomenon of lung injury and ventilatory forces. The aim of our study was to elucidate the complex interplay between dyscapnia, ventilatory variables, and outcomes in ARDS. We hypothesized that the association between mechanical power or ventilatory ratio and survival is mediated by dyscapnia.

Methods

Ethical Approval

The study was approved by the Ethics Committee of the Hamburg Chamber of Physicians (No. 2023-300318-WF). The need for consent was waived due to the retrospective character of the study and the anonymization of data upon retrieval.

Study Design, Setting, and Participants

This retrospective single-center study was performed at the Department of Intensive Care Medicine at the University Medical Center Hamburg-Eppendorf, which is a tertiary care university hospital in Northern Germany. Between December 1, 2017, and April 31, 2021, we included all adult patients, who were admitted to one of the intensive care units (ICUs) at our department and who fulfilled the Berlin criteria for moderate or severe ARDS.¹³ We included only patients, who required invasive mechanical ventilation within the first 48 h after ICU admission for a duration of more than 48 h. Patients receiving high-flow nasal oxygen or noninvasive mechanical ventilation and patients, who developed ARDS later than 48 h after ICU admission were not included in the analysis.

Definition of Hypercapnia and Hypocapnia

Arterial carbon dioxide (CO_2) values were categorized as “normocapnia,” “hypocapnia,” and “hypercapnia.” Normocapnia was defined as arterial partial pressure of CO_2 (PaCO_2) 36 to 49 mm Hg. Hypocapnia was defined as arterial partial pressure

of CO_2 (PaCO_2) ≤ 35 mm Hg. The cut-off for hypocapnia was chosen according to Madotto et al.,¹¹ who had shown that a $\text{PaCO}_2 \leq 35$ mm Hg in patients with mild to moderate ARDS was significantly associated with higher ICU mortality. Hypercapnia was defined as $\text{PaCO}_2 \geq 50$ mm Hg. According to Nin et al.,¹⁴ a $\text{PaCO}_2 \geq 50$ mm Hg within the first 48 h of mechanical ventilation was significantly associated with higher mortality.

In addition, we calculated the magnitude and duration of $\text{PaCO}_2 \geq 50$ mm Hg and below ≤ 35 mm Hg as time integrals as described previously.¹⁵ A graphical depiction of calculations is given in Supplemental Figure 1.

Ventilatory Variables

Mechanical power was calculated using the following formula:

$$MP(J / \text{minutes}) = 0.098 \times RR \times V_T \times (PEEP + \Delta P)$$

where V_T is the tidal volume, RR is the respiratory rate, PEEP is the positive end-expiratory pressure, and ΔP is the driving pressure.¹⁶

The ventilatory ratio is a measure of dead space that can be calculated using routinely measured respiratory values, including minute ventilation (MV), PaCO_2 , and predicted MV.¹⁷

$$VR = \frac{(MV_{\text{measured}} \times \text{PaCO}_{2\text{-measured}})}{(MV_{\text{predicted}} \times \text{PaCO}_{2\text{-ideal}})}$$

where $MV_{\text{predicted}}$ is the predicted body weight $\times 100$ (mL/min) and $\text{PaCO}_{2\text{-ideal}} = 37.5$ mm Hg. All ventilatory variables were collected every 8 h within the first 48 h after ARDS diagnosis.

Clinical Definitions and Patient Management

ARDS was defined according to the Berlin definition, using the $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ ratio as an indicator of disease severity.¹³ Clinical management was performed according to national and international guidelines, including lung-protective ventilation using a pressure-controlled ventilation mode (biphasic positive airway pressure), restrictive fluid management following the initial resuscitation period, prone positioning in moderate to severe ARDS, and administration of inhalational nitric oxide.^{18,19} Lung-protective ventilation strategies included a maximum V_T of 6 mL/kg ideal body weight, PEEP titration according to the ARDS network recommendations, maximum ΔP of 15 mbar, and permissive hypercapnia with $\text{pH} \geq 7.2$.²⁰ Patients with severe hypoxemic and/or hypercapnic respiratory failure in combination with severe respiratory acidosis refractory to adjunctive therapies received venovenous extracorporeal membrane oxygenation (vv-ECMO). Criteria for the initiation of vv-ECMO support were based on the guidelines of the Extracorporeal Life Support Organization (ELSO) and national recommendations.^{18,21} Vasopressor support was initiated to obtain a mean arterial pressure of 65 mm Hg using norepinephrine.^{18,22} Severe acute kidney injury was diagnosed according to the international KDIGO guidelines.²³ Criteria for the

initiation of renal replacement therapy were based on the institutional standard operating procedure and on recent Austrian/German recommendations.^{24,25}

Data Collection

Patient data was collected from the institutional electronic patient data management system (Integrated Care Manager® [ICM], Version 9.1 – Draeger Medical, Luebeck, Germany). The data included sex, age, body mass index, comorbidities, admission diagnosis, length of ICU stay, organ support (mechanical ventilation, prone positioning, ECMO, vasopressor support, renal replacement therapy), medication, blood gas analyses, and laboratory test results. The severity of illness was evaluated with the sequential organ failure assessment (SOFA) score. The Charlson Comorbidity Index (CCI) was calculated for all patients. Survival was assessed at ICU discharge.

Statistical Analysis

Continuous data are presented as median and with interquartile range (IQR), and categorical data are presented as relative frequencies with percentages. Continuous variables were compared with the Mann-Whitney-*U* test between survivors and nonsurvivors; categorical variables were compared using the chi-square test.

The association between the ventilatory variables, dyscapnia (either hyper- or hypocapnia), and ICU mortality was assessed with 4 separate path diagrams. An imperative advantage of path diagrams over conventional regression models is that the mediating effects can be evaluated. The 4 path diagrams differed by “hypocapnia” or “hypercapnia” as the mediating variable and “mechanical power” or “ventilatory ratio” as the independent variable of primary interest. “ICU mortality” was the dependent variable in all path analyses. In addition, the following independent variables were included in all models: “ARDS severity” expressed as $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ ratio, “CCI,” “SOFA score,” and “pH” (defined as mean pH-value over the first 48 h). The 4 main models included all patients with hypercapnia, who experienced in part hypocapnic periods and vice versa.

To take into account that a subset of patients experienced periods of both, hyper- and hypocapnia, we performed sensitivity analyses excluding these patients. For sensitivity analyses, we ran 4 models analogously to the main models, excluding patients with hyper- and hypocapnic episodes.

Path analyses were performed for patients with complete data sets only without imputation of missing data. Estimates for the association between the independent variable of primary interest and the mediator were labeled as “ B_{EM} ” (exposure – mediator), whereas estimates for the associations between the mediating variable and the dependent variable were labeled as “ B_{MO} ” (mediator – outcome). A *P*-value of .05 was considered statistically significant. We used IBM SPSS Statistics 24 (IBM Corporation, Armonk, New York)

and STATA 16 (STATA Corporation, College Station, Texas) for statistical analyses.

Results

Study Population

Throughout the study period from December 1, 2017, until April 31, 2021, 1519 critically ill patients, who were mechanically ventilated within the first 48 h after ICU admission and who had a $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ ratio ≤ 200 mmHg were included. Of these, 435 patients fulfilled the criteria for moderate or severe ARDS according to the Berlin definition. The final path analyses were performed on 427 (models including mechanical power) and 424 patients (models including ventilatory ratio). The flow of participants throughout the study is presented in Figure 1. The median age of the study population was 59 years [IQR: 49; 69]; 32.2% ($n = 140$) were female. The majority of patients (84.8%, $n = 369$) suffered from pneumonia. Overall, 213 patients (49.0%) died before discharge from ICU. Details on demographic and clinical characteristics are shown in Tables 1 and 2.

Ventilatory Variables, Dyscapnia, and Mortality

We found a significant association between mechanical power and hypercapnia ($B_{EM} = 0.24$ [95% CI: 0.15; 0.34], $P < .01$). Neither the independent variable “mechanical power” nor “hypercapnia” as a mediating variable was significantly associated with ICU mortality (Figure 2a). The association between mechanical power and ICU mortality was fully mediated by hypocapnia ($B_{EM} = -0.10$ [95% CI: -0.19 ; 0.00], $P = .05$; $B_{MO} = 0.38$ [95% CI: 0.13; 0.63], $P < .01$), Figure 2b. The ventilatory ratio was significantly associated with hypercapnia ($B_{EM} = 0.23$ [95% CI: 0.14; 0.32], $P < .01$). There was no significant association between ventilatory ratio as the independent variable and hypercapnia as the mediating variable and mortality (Figure 3a). There was a significant effect of ventilatory ratio on mortality, which was mediated by hypocapnia ($B_{EM} = -0.14$ [95% CI: -0.24 ; -0.05], $P < .01$; $B_{MO} = 0.37$ [95% CI: 0.12; 0.62], $P < .01$), Figure 3b.

The 4 main models revealed relevant associations between ARDS severity and mortality (Figures 2a, b and 3a, b). The effects of ARDS severity on ICU mortality were partially mediated by hypocapnia (Figures 2b and 3b). While ARDS severity was linked with hypercapnia (Figures 2a and 3a), there was no association between hypercapnia and ICU mortality.

Sensitivity Analyses

After excluding patients who experienced both hypercapnic and hypocapnic episodes, there was no association between mechanical power or hypercapnia and mortality (Supplemental Figure 2a). Similar to the main model, mechanical power was significantly associated with hypercapnia. In the same subset of patients, there was no association between ventilatory ratio

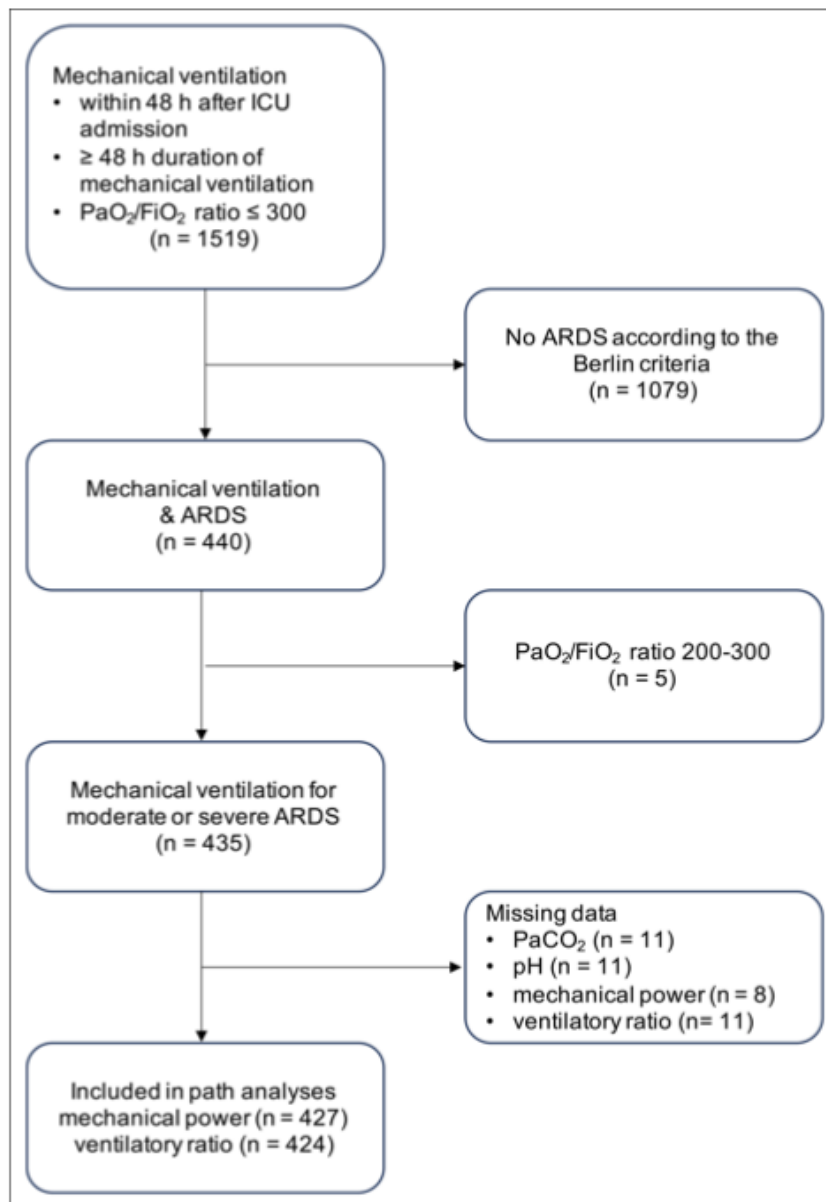


Figure 1. The flow of participants throughout the study.

Abbreviations: ARDS, acute respiratory distress syndrome; ICU, intensive care unit; PaCO₂, partial pressure of arterial carbon dioxide; and PaO₂/FiO₂ ratio, ratio of partial pressure of arterial oxygen to the fraction of inspiratory oxygen concentration.

and hypercapnia on mortality (Supplemental Figure 3a), while there was a significant association between ventilatory ratio and hypercapnia.

The exclusion of patients who experienced both hypercapnic and hypocapnic episodes showed an association between mechanical power and ICU mortality ($B_{EM} = -0.13$ [95% CI:

$-0.22; -0.04]$, $P = .01$) that was fully mediated by hypocapnia ($B_{MO} = 0.33$ [95% CI: $-0.02; 0.67]$, $P = .06$), Supplemental Figure 2b. In the same subgroup, we found an association between ventilatory ratio and hypocapnia. Hypocapnia was associated with mortality, slightly missing statistical significance (Supplemental Figure 3b).

Table 1. Demographic and Clinical Baseline Characteristics.

	N = 435
Age, years	59 [49; 69]
Female sex	140 (32.2)
Body mass index, kg/m ²	27.5 [24.2; 32.9]
Charlson Comorbidity Index	3 [2; 5]
COPD	49 (11.3)
Arterial hypertension	203 (46.7)
Diabetes mellitus	
None/diet-controlled	342 (78.6)
Uncomplicated	87 (20)
End-organ damage	6 (1.4)
Congestive heart failure	48 (11)
ARDS etiology	
Pneumonia	369 (84.8)
Extrapulmonary sepsis	11 (2.5)
Aspiration	42 (9.7)
Noncardiogenic shock	4 (0.9)
Pulmonary contusion	2 (0.5)
Inhalation	1 (0.2)
Pulmonary vasculitis	1 (0.2)
Pancreatitis	1 (0.2)
Transfusion	2 (0.5)
Others	2 (0.5)
Etiology of pneumonia (n = 369)	
Community-acquired pneumonia	256 (69.4)
Hospital-acquired pneumonia	32 (8.7)
Pneumonia in immunocompromised patients	81 (22.0)
Influenza	24 (5.5)
COVID-19	128 (29.4)
Admission from	
Emergency room	90 (20.7)
Normal ward	95 (21.8)
Operating room	8 (1.8)
Intermediate care unit	1 (0.2)
Referring hospital, normal ward	9 (2.1)
Referring hospital, ICU	232 (53.3)

Abbreviations: ARDS, acute respiratory distress syndrome; COPD, chronic obstructive pulmonary disease; ICU, intensive care unit.

Numbers are presented as absolute and relative frequencies.

Demographic and clinical characteristics of the study population.

Extracorporeal Membrane Oxygenation

More than one-third (n = 152/435, 34.9%) of our study population received ECMO for severe respiratory failure refractory to adjunctive treatment. We observed more hypercapnic episodes and higher mean PaCO₂ in patients with ECMO, whereas the distribution of hypocapnia was similar between patients with and without ECMO (Supplemental Table 1).

Discussion

The hypothesis of our study was that the effect of dyscapnia on mortality after moderate or severe ARDS was a mediator of mechanical forces exerted by mechanical ventilation. We found that (1) the effects of mechanical power and ventilatory ratio on mortality were fully mediated by hypocapnia; (2) there were strong positive associations between mechanical

power or ventilatory ratio and hypercapnic episodes, respectively; (3) ARDS severity was significantly linked with the extent of dyscapnic episodes and with ICU mortality.

Whether dyscapnia is associated with poor outcomes in mechanically ventilated ARDS patients is still uncertain. To allow for lung-protective ventilation, permissive hypercapnia has been accepted by healthcare professionals assuming that mild to moderate hypercapnia is not accompanied by adverse effects.²⁶ However, the results from preclinical studies have shown that hypercapnia may also have harmful consequences including impaired epithelial function and wound repair.^{27,28} Acute hypercapnia may induce hemodynamic changes such as pulmonary hypertension, right ventricular dysfunction, and prolonged bronchopleural leakage.²⁹ Additionally, findings from a secondary analysis of 3 prospective studies showed an association between hypercapnia ≥ 50 mmHg and mortality in mechanically ventilated patients with ARDS.¹⁴ Nin et al found that patients with moderate to severe ARDS with severe hypercapnia had significantly higher ICU mortality compared to patients with no severe hypercapnia. In contrast to the aforementioned findings, data from the LUNG SAFE study showed higher ICU mortality among patients with moderate to severe ARDS with sustained hypocapnia compared with normocapnia.¹¹ Interestingly, there was no association between hypercapnia and survival in this study. These findings are in line with our results of an association between hypocapnia and ICU mortality. While we did not find a link between hypercapnia and survival, both our main models and the sensitivity analysis point towards a strong association between hypocapnic episodes and mortality.

There are several substantial differences in study design and patient population between our study and the data from the LUNG SAFE study: In contrast to the study by Madotto et al,³⁰ all patients in our study received invasive mechanical ventilation within the first 48 h after ICU admission. Madotto et al³⁰ observed that patients with hypocapnia or normocapnia received less protective mechanical ventilation, with higher tidal volumes, minute volumes, and higher respiratory rates compared with hypercapnic patients. Subsequently, the association between hypocapnia and increased mortality might be attributable to high tidal volume ventilation resulting in VILI. Importantly, this aspect was not present in our study population, where the magnitude and duration of hypocapnia did not correlate with tidal volumes or respiratory rates.

Furthermore, one might suggest that patient self-inflicted lung injury is present in ventilated patients with hypocapnia, since patients with impaired gas exchange might be prone to forceful spontaneous inspiration efforts.³¹ Patient-ventilator dyssynchrony is defined as the inappropriate timing and delivery of a mechanical breath in response to patient effort and has been associated with lung and diaphragm injury.^{32,33} Of note, the retrospective nature of our study does not allow us to assess the presence of patient-ventilator dyssynchrony. Thus, we cannot rule out dyssynchrony having impacted our findings.

Importantly, more than one-third of our study population received ECMO for acute respiratory failure. One might assume that patients with severe ARDS requiring ECMO

Table 2. Critical Care Management.

	All (N = 435)	Nonsurvivor (n = 213)	Survivor (n = 222)	P	Missing (n)
SOFA score	10 [8; 12]	10 [8; 13]	10 [8; 12]	.08	0
Mechanical ventilation, days	16.7 [8.2; 29.6]	11.7 [6.5; 22.9]	21.4 [12.5; 38.8]	<.001	0
PaO ₂ /FiO ₂ , mm Hg	79.1 [59.9; 106.0]	75.0 [58.4; 102.0]	81.8 [62.1; 110.0]	.058	0
Pinsp, mbar	27 [23; 30]	27 [23; 30]	27 [22; 30]	.851	8
PEEP, mbar	11 [9; 15]	11 [8; 14]	12 [10; 15]	.086	8
V _T , mL	419 [332; 505]	414 [323; 493]	427 [335; 520]	.289	8
V _T /predicted body weight, mL/kg	6.1 [5.0; 7.4]	6.1 [4.9; 7.4]	6.2 [5.0; 7.4]	.644	8
ΔP	15 [12; 18]	15 [13; 18]	15 [12; 17]	.186	8
Respiratory rate (ventilator), rpm	22 [18; 26]	22 [19; 26]	22 [18; 26]	.217	8
Respiratory rate (spontaneous), rpm	0 [0; 0]	0 [0; 0]	0 [0; 0]	.958	8
Mean ventilatory ratio (48 h)	1.8 [1.4; 2.2]	1.8 [1.2; 2.3]	1.8 [1.6; 2.1]	.177	11
Mean mechanical power (48 h), J/min	24.2 [18.3; 29.4]	23.9 [18.4; 30.0]	24.3 [18.2; 29.0]	.467	8
Mean pH ^a	7.37 [7.30; 7.40]	7.36 [7.31; 7.40]	7.39 [7.35; 7.43]	<.001	11
Mean PaCO ₂ , mm Hg ^a	46.5 [40.6; 53.2]	47.5 [40.6; 54.2]	45.7 [40.7; 51.3]	.256	11
Time-weighted mean PaCO ₂ ≤ 35, mm Hg ^a	0.0 [0.0; 0.2]	0.0 [0.0; 0.24]	0.0 [0.0; 0.15]	.810	11
Time-weighted mean PaCO ₂ ≥ 50, mm Hg ^a	0.97 [0.1; 5.1]	1.27 [0.03; 6.46]	0.79 [0.06; 3.74]	.131	11
Prone positioning	286 (65.7)	152 (71.4)	134 (60.4)	.016	0
Inhalational nitric oxide	180 (41.4)	109 (51.2)	71 (32.0)	<.001	0
ECMO support	152 (34.9)	88 (41.3)	64 (28.8)	.006	0
Duration of ECMO support, h	344 [165; 621]	322 [168; 617]	367 [165; 635]	.412	0
Renal replacement therapy	265 (60.9)	166 (77.9)	99 (44.6)	<.001	0
ICU length of stay, d	20.1 [11.4; 33.4]	12.6 [7.1; 23.9]	27.4 [18.0; 42.6]	<.001	0
Discharge to				—	0
Other hospital	107 (48.2)	0.0 (0.0)	107 (48.2)		
Normal ward	107 (48.2)	0.0 (0.0)	107 (48.2)		
Intermediate care unit	5 (2.3)	0.0 (0.0)	5 (2.3)		
Home	3 (1.4)	0.0 (0.0)	3 (1.4)		

Abbreviations: ECMO, extracorporeal membrane oxygenation; FiO₂, fraction of inspired oxygen; ICU, intensive care unit; PaCO₂, partial pressure of arterial carbon dioxide; PaO₂, partial pressure of oxygen; PEEP, positive end-expiratory pressure; Pinsp, total inspiratory pressure; ΔP, driving pressure; SOFA, sequential organ failure assessment; V_T, tidal volume.

Ventilatory variables, arterial carbon dioxide, and adjunctive treatment stratified by survival status. Numbers are presented as absolute and relative frequencies. Continuous variables were compared with the Mann-Whitney-U test; categorical variables were compared with the chi-square test.

^aMean and time-weighted mean values were calculated for the first 48 h after the start of mechanical ventilation.

would have less hypercapnia due to the tight regulation of sweep gas flow and therefore, hypocapnic periods might occur more frequently during ECMO support. To rule out a bias caused by ECMO support, we compared hypocapnic and hypercapnic episodes between patients with and without ECMO. Of note, there were more hypercapnic episodes in patients with ECMO, correlating with ARDS severity, whereas median integrals of hypocapnia were similar in patients with and without ECMO.

Several studies have shown that high mechanical power is associated with mortality in mechanically ventilated patients.^{34–36} Neto et al analyzed data from 2 publicly available databases (MIMIC-III and eICU) including patients who were mechanically ventilated for at least 48 h.³⁷ High mechanical power was independently associated with higher in-hospital mortality in both datasets. Similarly, the findings from a large secondary analysis showed an association between mechanical power and mortality.³⁵ However, the authors suggest that driving pressure and respiratory rate represent more informative indicators of outcome. As opposed to the aforementioned findings, we did not find a direct effect between mechanical power and

mortality. Yet, we observed a full mediation effect of hypocapnia on the association between mechanical power and mortality.

Sinha et al¹⁷ performed a physiologic analysis of VR in ARDS patients. They stratified outcomes by high VR versus low VR resulting in significantly higher mortality in the high-VR compared with the low-VR group. This difference in mortality was more pronounced in patients with moderate and severe ARDS. The risk of prolonged mechanical ventilation was also significantly higher in high-VR ARDS. Their findings show that VR correlates well with dead space fraction in ARDS and higher values at baseline are associated with an increased risk of adverse outcomes. Therefore, they suggest that VR should be used as a bedside index of impaired ventilation in ARDS. In line with these results, Papoutsis and co-authors report on the association between VR and mortality at late stages of ARDS.³⁸ Their study in more than 4000 patients showed that nonsurvivors exhibited a higher VR than survivors up to day 21 after ARDS onset. These results indicate that VR remains a relevant determinant of poor outcomes through the course of ARDS and prolonged mechanical ventilation. By

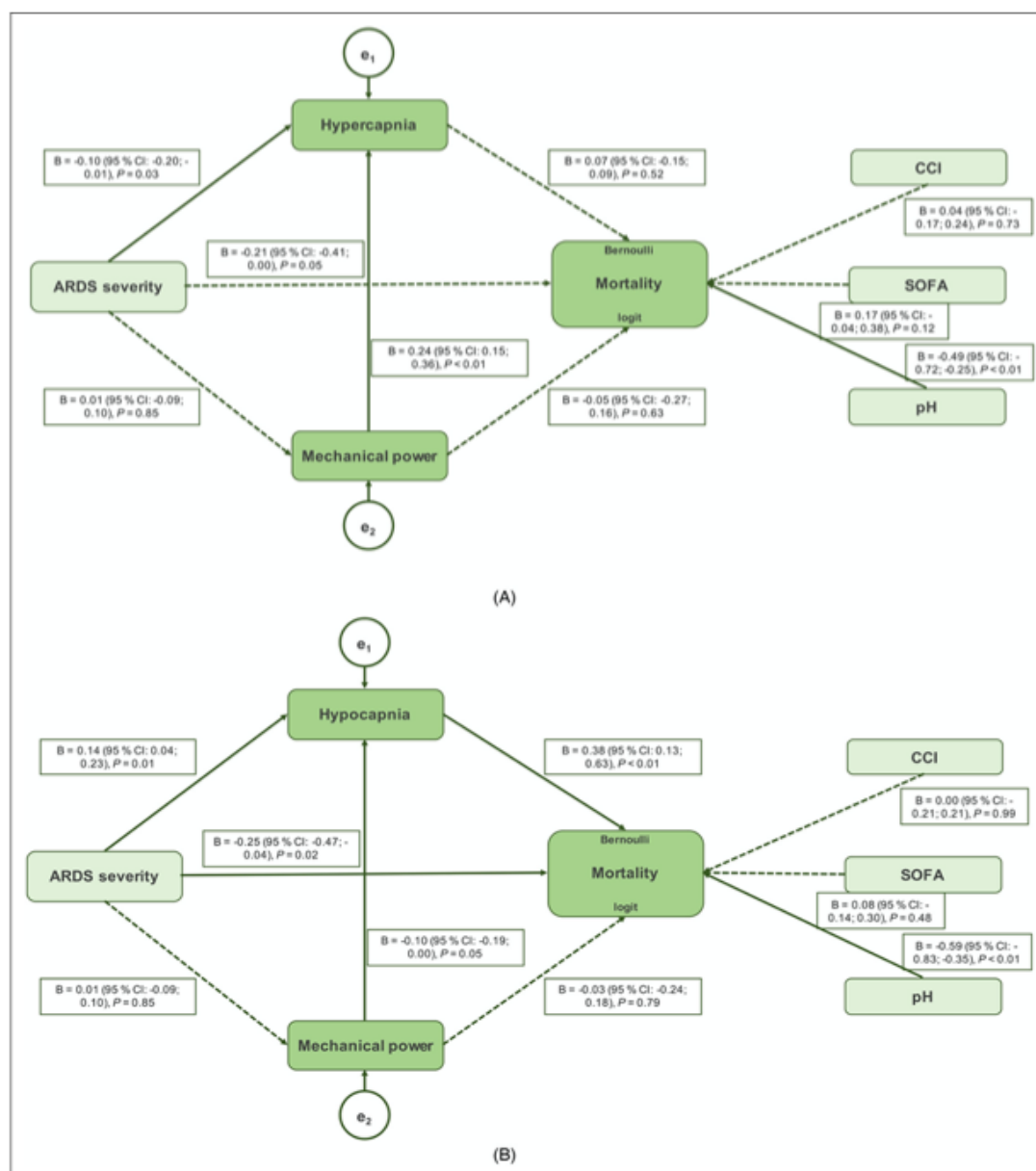


Figure 2. (A-B) Path diagrams for the associations between mechanical power, hypercapnia (A)/hypocapnia (B), and mortality. Dependent variable: mortality at discharge from the intensive care unit. Independent variable of primary interest: mechanical power. Mediating variable: hypercapnia (A)/hypocapnia (B). Abbreviations: ARDS, acute respiratory distress syndrome; CCI, Charlson Comorbidity Index; SOFA, Sequential Organ Failure Assessment.

contrast, our results do not support a direct effect of VR on mortality, but rather an indirect effect mediated by hypocapnia.

While mechanical power reflects the forces of mechanical ventilation transferred to the lung tissue, VR is an indicator of dead space and impaired ventilation. We decided to assess both variables

for an association with mortality since they reflect 2 distinct patterns of ventilatory distress. In addition to the aforementioned studies investigating the effects of each mechanical power, VR, or dyscapnia on survival separately, we aimed to assess the complex interplay between ventilatory variables, dyscapnia, and mortality.



Figure 3. (A-B) Path diagrams for the associations between ventilatory ratio, hypercapnia (A)/hypocapnia (B), and mortality. Dependent variable: mortality at discharge from the intensive care unit. Independent variable of primary interest: ventilatory ratio. Mediating variable: hypercapnia (A)/hypocapnia (B). Abbreviations: ARDS, acute respiratory distress syndrome; CCI, Charlson Comorbidity Index; SOFA, Sequential Organ Failure Assessment.

There is an ongoing debate, on whether hypercapnia rather than hypocapnia is linked with poor outcomes after ARDS.^{39–41} Although our results point towards the latter, our findings go beyond this controversy. The results of our study indicate that hypercapnia, although linked with poor outcomes, mediates the

effect of impaired ventilatory mechanics on mortality. Thus, we believe that the current debate on hypocapnia versus hypercapnia affecting survival after ARDS should take into account the impact of ventilatory mechanics.

Strengths and Limitations

Our study has several limitations. First, this was a retrospective observational study and multiple unmeasured variables may have affected the outcome of interest. Thus, our results should be confirmed by future prospective trials. Second, since we are presenting data from a single center with high expertise in the management of critically ill patients with ARDS, our results might not be generalizable to other patient populations. Yet, internal validity is strong, since the statistical association between hypocapnia and mortality is reproduced over several models and is confirmed by a sensitivity analysis.

One strength of our study design is the statistical approach including path analyses that are based on path diagrams, drafted by clinical relevance. Using this method allows for a more distinct investigation of the interplay between dyscapnia, ventilatory variables, and mortality in ARDS. We defined clinically relevant hypercapnia or hypocapnia as time integrals above or below predefined PaCO_2 thresholds, taking into account the duration and the extent of dyscapnia. Therefore, our approach is less prone to outliers than using minimum or maximum values only.

Conclusion

In conclusion, in mechanically ventilated patients with moderate or severe ARDS, we found a significant association between mechanical power and mortality that was fully mediated by hypocapnia. Likewise, there was a mediating effect of hypocapnia on the association between ventilatory ratio and ICU mortality. By contrast, we did not observe direct effects between mechanical power or ventilatory ratio on survival. Our results indicate that the debate on dyscapnia and outcome after ARDS should consider the impact of ventilatory variables.

Acknowledgments

None.

Declaration of Conflicting Interests

The author(s) declared the following potential conflicts of interest with respect to the research, authorship, and/or publication of this article: JG received consultant fees and speaker's honoraria from Drägerwerk AG & Co. KGaA and GE Healthcare Technologies, Inc. SK received research support from Cytosorbents and Daiichi Sankyo, lecture honoraria from ADVITOS, Biotest, Daiichi Sankyo, Fresenius Medical Care, Gilead, Mitsubishi Tanabe Pharma, MSD, Pfizer, Shionogi and Zoll, consultant fees from Fresenius, Gilead, MSD and Pfizer. Maria Schroeder received research support and speaker's honoraria from Pfizer Pharma GmbH.

Funding

The author(s) received no financial support for the research, authorship, and/or publication of this article.

ORCID iDs

Jörn Grensemann  <https://orcid.org/0000-0002-3341-669X>

Marlene Fischer  <https://orcid.org/0000-0001-7530-8155>

Supplemental Material

Supplemental material for this article is available online.

References

1. Thompson BT, Chambers RC, Liu KD. Acute respiratory distress syndrome. *N Engl J Med*. 2017;377(6):562-572.
2. Bellani G, Laffey JG, Pham T, et al. Epidemiology, patterns of care, and mortality for patients with acute respiratory distress syndrome in intensive care units in 50 countries. *JAMA*. 2016;315(8):788-800.
3. Grasselli G, Calfee CS, Camporota L, et al. ARDS the ES of ICMT on. ESICM guidelines on acute respiratory distress syndrome: definition, phenotyping and respiratory support strategies. *Intensiv Care Med*. 2023;49(7):727-759. doi:10.1007/s00134-023-07050-7
4. Villar J, Schultz MJ, Kacmarek RM. The LUNG SAFE: a biased presentation of the prevalence of ARDS!. *Crit Care*. 2016;20(1):108. doi:10.1186/s13054-016-1273-x
5. Meade MO, Cook DJ, Guyatt GH, et al. Investigators for the LOVS. Ventilation strategy using low tidal volumes, recruitment maneuvers, and high positive end-expiratory pressure for acute lung injury and acute respiratory distress syndrome: a randomized controlled trial. *JAMA*. 2008;299(6):637-645. doi:10.1001/jama.299.6.637
6. Brower RG, Matthay MA, Morris A, Schoenfeld D, Thompson BT, Wheeler A. 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*. 2000;342(18):1301-1308. doi:10.1056/nejm200005043421801
7. Guérin C, Reignier J, Richard JC, et al. Prone positioning in severe acute respiratory distress syndrome. *N Engl J Med*. 2013;368(23):2159-2168. doi:10.1056/nejmoa1214103
8. Kregenow DA, Rubenfeld GD, Hudson LD, Swenson ER. Hypercapnic acidosis and mortality in acute lung injury & ARDS. *Crit Care Med*. 2006;34(1):1-7. doi:10.1097/01.ccm.0000194533.75481.03
9. Schultz MJ, Morales-Quinteros L, Artigas-Raventos A. To accept or not accept dyscapnia: that is the question. *Chest*. 2020;158(5):1810-1811. doi:10.1016/j.chest.2020.07.001
10. Nin N, Muriel A, Peñuelas O, et al. Severe hypercapnia and outcome of mechanically ventilated patients with moderate or severe acute respiratory distress syndrome. *Intensive Care Med*. 2017;43(2):200-208. doi:10.1007/s00134-016-4611-1
11. Madotto F, Rezoagli E, McNicholas BA, et al. Patterns and impact of arterial CO(2) management in patients with acute respiratory distress syndrome: insights from the LUNG SAFE study. *Chest*. 2020;158(5):1967-1982. doi:10.1016/j.chest.2020.05.605
12. Schultz MJ, Morales-Quinteros L, Artigas-Raventos A. To accept or not accept dyscapnia: that is the question. *Chest*. 2020;158(5):1810-1811. doi:10.1016/j.chest.2020.07.001
13. Ranieri VM, Rubenfeld GD, Thompson BT, et al. Acute respiratory distress syndrome: the Berlin definition. *Jama*. 2012;307(23):2526-2533. doi:10.1001/jama.2012.5669
14. Nin N, Muriel A, Peñuelas O, et al. Severe hypercapnia and outcome of mechanically ventilated patients with moderate or

- severe acute respiratory distress syndrome. *Intensive Care Med.* 2017;43(2):200-208. doi:10.1007/s00134-016-4611-1
15. Grensemann J, Mader MMD, Westphal M, Kluge S, Czorlich P. Hyperoxia is dose-dependently associated with an increase of unfavorable outcomes in ventilated patients with aneurysmal subarachnoid hemorrhage: a retrospective cohort study. *Neurocrit Care.* 2022;37(2):523-530. doi:10.1007/s12028-022-01534-y
 16. Costa ELV, Slutsky AS, Brochard LJ, et al. Ventilatory variables and mechanical power in patients with acute respiratory distress syndrome. *Am J Respir Crit Care Med.* 2021;204(3):303-311. doi:10.1164/rccm.202009-3467°c
 17. Sinha P, Calfee CS, Beitler JR, et al. Physiologic analysis and clinical performance of the ventilatory ratio in acute respiratory distress syndrome. *Am J Respir Crit Care Med.* 2019;199(3):333-341. doi:10.1164/rccm.201804-0692oc
 18. Kluge S, Janssens U, Welte T, Weber-Carstens S, Marx G, Karagiannidis C. German Recommendations for critically ill patients with COVID-19. *Med Klin Intensivmed Notfmed.* 2020;115(Suppl 3):111-114. doi:10.1007/s00063-020-00689-w
 19. Gottlieb J, Capetian P, Hamsen U, et al. Sauerstoff in der akuten Therapie beim erwachsenen. *Med Klin - Intensiv Notfallmedizin.* 2022;117(1):4-15. doi:10.1007/s00063-021-00884-3
 20. NIH NHLBI ARDS Clinical Network Mechanical Ventilation Protocol Summary. http://www.ardsnet.org/files/ventilator_protocol_2008-07.pdf
 21. Tonna JE, Abrams D, Brodie D, et al. Management of adult patients supported with venovenous extracorporeal membrane oxygenation (VV ECMO): guideline from the extracorporeal life support organization (ELSO). *Asaio j.* 2021;67(6):601-610. doi:10.1097/mat.0000000000001432
 22. Alhazzani W, Möller MH, Arabi YM, et al. Surviving sepsis campaign: guidelines on the management of critically ill adults with coronavirus disease 2019 (COVID-19). *Intensive Care Med.* 2020;46(5):854-887. doi:10.1007/s00134-020-06022-5
 23. Stevens PE, Levin A. Evaluation and management of chronic kidney disease: synopsis of the kidney disease: improving global outcomes 2012 clinical practice guideline. *Ann Intern Med.* 2013;158(11):825-830. doi:10.7326/0003-4819-158-11-201306040-00007
 24. Joannidis M, John S. Acute kidney injury and renal replacement therapy in critically ill patients in 2018: recommendations from the renal section of the DGIIN, ÖGIAIN and DIVI. *Med Klin Intensivmed Notfmed.* 2018;113(5):356-357. doi:10.1007/s00063-018-0419-9
 25. Bellomo R, Cass A, Cole L, et al. Intensity of continuous renal-replacement therapy in critically ill patients. *N Engl J Med.* 2009;361(17):1627-1638. doi:10.1056/nejmoa0902413
 26. Barnes T, Zochios V, Parhar K. Re-examining permissive hypercapnia in ARDS a narrative review. *Chest.* 2018;154(1):185-195. doi:10.1016/j.chest.2017.11.010
 27. Briva A, Vadasz I, Lecuona E, et al. High CO₂ levels impair alveolar epithelial function independently of pH. *PLoS ONE.* 2007;2(11):e1238. doi:10.1371/journal.pone.0001238
 28. O'Toole D, Hassett P, Contreras M, et al. Hypercapnic acidosis attenuates pulmonary epithelial wound repair by an NF-κB dependent mechanism. *Thorax.* 2009;64(11):976. doi:10.1136/thx.2008.110304
 29. Bharat A, Graf N, Mullen A, et al. Pleural hypercarbia after lung surgery is associated with persistent alveolopleural fistulae. *Chest.* 2016;149(1):220-227. doi:10.1378/chest.15-1591
 30. Madotto F, Rezoagli E, McNicholas BA, et al. Patterns and impact of arterial CO₂ management in patients with acute respiratory distress syndrome: insights from the LUNG SAFE study. *Chest.* 2020;158(5):1967-1982. doi:10.1016/j.chest.2020.05.605
 31. Brochard L, Slutsky A, Pesenti A. Mechanical ventilation to minimize progression of lung injury in acute respiratory failure. *Am J Respir Crit Care Med.* 2017;195(4):438-442. doi:10.1164/rccm.201605-1081cp
 32. Hashimoto H, Yoshida T, Firstiogusran AMF, et al. Asynchrony injures lung and diaphragm in acute respiratory distress syndrome*. *Crit Care Med.* 2023;51(11):e234-e242. doi:10.1097/ccm.0000000000005988
 33. Oliveira BD, Aljaberi N, Taha A, et al. Patient-ventilator dyssynchrony in critically ill patients. *J Clin Med.* 2021;10(19):4550. doi:10.3390/jcm10194550
 34. Neto AS, Deliberato RO, Johnson AEW, et al. Mechanical power of ventilation is associated with mortality in critically ill patients: an analysis of patients in two observational cohorts. *Intensive Care Med.* 2018;44(11):1914-1922. doi:10.1007/s00134-018-5375-6
 35. Costa ELV, Slutsky AS, Brochard LJ, et al. Ventilatory variables and mechanical power in patients with acute respiratory distress syndrome. *Am J Respir Crit Care Med.* 2021;204(3):303-311. doi:10.1164/rccm.202009-3467°c
 36. Pozzi T, Fratti I, Tomarchio E, et al. Early time-course of respiratory mechanics, mechanical power and gas exchange in ARDS patients. *J Crit Care.* 2024;79:154444. doi:10.1016/j.jccr.2023.154444
 37. Neto AS, Hemmes SN, Barbas CS, et al. Association between driving pressure and development of postoperative pulmonary complications in patients undergoing mechanical ventilation for general anaesthesia: a meta-analysis of individual patient data. *Lancet Respir Med.* 2016;4(4):272-280. doi:10.1016/s2213-2600(16)00057-6
 38. Papoutsis E, Giannakoulis VG, Routsis C, Kotanidou A, Siempos II. Association between ventilatory ratio and mortality persists in patients with ARDS requiring prolonged mechanical ventilation. *Intensive Care Med. Published Online.* 2023;49(7):876-877. doi:10.1007/s00134-023-07107-7
 39. Gendreau S, Geri G, Pham T, Vieillard-Baron A, Dessap AM. The role of acute hypercapnia on mortality and short-term physiology in patients mechanically ventilated for ARDS: a systematic review and meta-analysis. *Intensive Care Med.* 2022;48(5):517-534. doi:10.1007/s00134-022-06640-1
 40. Maamar A, Delamaire F, Reizine F, et al. Impact of arterial CO₂ retention in patients with moderate or severe ARDS. *Respir Care.* 2023;68(5):582-591. doi:10.4187/respcare.10507
 41. Morales-Quinteros L, Camprubi-Rimblas M, Bringué J, Bos LD, Schultz MJ, Artigas A. The role of hypercapnia in acute respiratory failure. *Intensive Care Med Exp.* 2019;7(Suppl 1):39. doi:10.1186/s40635-019-0239-0

2 Darstellung der Publikationsschrift

2.1 Einleitung

Das akute Lungenversagen (acute respiratory distress syndrome, ARDS) ist eine akute entzündliche Lungenschädigung und stellt einen lebensbedrohlichen Zustand dar. Es handelt sich um kein eigenständiges Krankheitsbild, sondern einen Symptomkomplex, der sekundär als Folge einer Lungenschädigung durch diverse pulmonale und extrapulmonale Noxen auftritt (Matthay et al., 2019). Klinisch manifestiert sich das ARDS durch eine akute respiratorische Insuffizienz mit Hypoxämie und kann in weiterer Folge zu einer Störung der alveolo-kapillären Permeabilität, unzureichender Perfusion von Lungenarealen, Beimischung von gemischt-venösem Blut in den Körperkreislauf und gesteigertem Totraumvolumen führen (Thompson et al., 2017). Die Diagnose erfolgt nach den Berlin-Kriterien, die im Jahr 2023 aktualisiert wurden. Diese definieren ARDS anhand des zeitlichen Auftretens, den bildmorphologischen Veränderungen, der Genese des Lungenödems und dem Schweregrad der Oxygenierungsstörung mit Beginn der Symptome innerhalb von sieben Tagen, bilateralen Infiltraten mit Ausschluss einer kardialen Genese und einem Horowitz-Quotienten von unter 300 mmHg bei einem positiv-endexpiratorischen Druck (PEEP) von über 5 cmH₂O, bei nicht-invasiv und invasiv beatmeten Patient:innen (Matthay et al., 2023). Trotz deutlicher Verbesserung im Bereich der Prävention, Diagnosestellung und Therapie ist die Sterblichkeit von ARDS-Patient:innen weiterhin hoch und liegt bei bis zu 40% (Bellani et al., 2016).

Eine lebenswichtige Intervention bei Patient:innen mit ARDS stellt die mechanische Beatmung dar, deren Ziel es ist, eine angemessene Ventilation mit Oxygenierung und Decarboxylierung zu gewährleisten. Insbesondere die Veröffentlichung der bahnbrechenden ARMA-Studie im Jahr 2000 war ausschlaggebend, lungenprotektive Beatmungsstrategien einzuführen. In der Studie wurde nachgewiesen, dass die Beatmung mit Tidalvolumina von 6 ml/kg IKG (ideales Körpergewicht) im Vergleich zu 12 ml/kg IKG zu einer relativen Sterblichkeitsreduktion von 22% führte (Brower et al., 2000). Durch weitere Studien wurde empfohlen, dass zur Vorbeugung eines Barotraumas vor allem die Begrenzung des Plateaudrucks von 30 cmH₂O festgelegt werden sollte (Griffiths et al., 2019). Ein weiterer wichtiger, aber kontrovers diskutierter Parameter stellt der PEEP dar. Es ist bisher unklar, ob ein hoher oder ein niedriger PEEP von Vorteil für das Überleben ist (Cruz et al., 2021). Durch die Anwendung von hohen PEEP-Werten könnten atelektatische Lungenabschnitte mit hohem Druck offengehalten werden und so die notwendigen Atemwegsspitzendrücke reduziert werden (Lachmann, 1992). Aus anderen Studien geht jedoch hervor, dass es neben hämodynamischen Auswirkungen zu einem Barotrauma kommen kann (Gattinoni et al., 2006). Ein weiterer entscheidender Faktor der lungenprotektiven Beatmung stellt der Driving Pressure (dP) dar, der durch eine

retrospektive Metaanalyse als bester Prädiktor für Sterblichkeit und Lungenschäden beobachtet wurde und bei maximal 15 cmH₂O liegen sollte (Amato et al., 2015).

Als weitere Therapie zur Verbesserung der Oxygenierung bei schwerem ARDS kommt die Bauchlagerungstherapie in Frage. Guérin et al. konnten in einer randomisiert kontrollierten Studie aus dem Jahr 2013 zeigen, dass bei Patient:innen mit schwerem ARDS die frühzeitige Anwendung einer Bauchlagerungstherapie zu einer signifikanten Reduktion der Sterblichkeit führte (Guérin et al., 2013). Lässt sich mit invasiver Beatmung und adjunktiven Maßnahmen kein ausreichender Gasaustausch herstellen, so kommen nach strenger Indikationsstellung extrakorporale Lungenersatzverfahren (extrakorporale Membranoxygenierung, ECMO) zum Einsatz. Trotz geringer vorteilhafter Evidenz gilt der Einsatz einer ECMO-Therapie als Ultima Ratio bei konservativem Therapieversagen (Peek et al., 2009; Combes et al., 2018, 2020).

Hierbei lässt sich das große Dilemma der invasiven Beatmungstherapie aufzeigen. Um eine adäquate Oxygenierung und Decarboxylierung beziehungsweise letztendlich das Überleben zu sichern, sind häufig nicht-lungenprotektive Beatmungsstrategien notwendig, welche zu beatmungsinduzierten Lungenschädigungen (ventilator induced lung injury, VILI) führen können (Brower et al., 2000; Meade et al., 2008; Guérin et al., 2013; Villar, Schultz and Kacmarek, 2016; Grasselli et al., 2023). Die Grunderkrankung und die benötigte Beatmung konvergieren zu einer komplexen Lungenschädigung, wobei der Haupteinfluss auf die Sterblichkeit nicht weiter differenziert werden kann (Curley et al., 2016; Vasques et al., 2018). Um eine lungenprotektive Beatmung so weit wie möglich aufrechtzuerhalten, wird in der klinischen Praxis ein mäßiger Anstieg des pCO₂-Wertes, eine sogenannte permissive Hyperkapnie, weitgehend toleriert (Kregenow et al., 2006). Hier setzt sich das Dilemma fort, denn aus aktuellen Studien geht hervor, dass das Auftreten einer Hyperkapnie einerseits mit erheblichen Schäden und andererseits mit einer erhöhten Sterblichkeit auf der Intensivstation (Intensive Care Unit, ICU) verbunden sein könnte (Nin et al., 2017; Schultz et al., 2020). Nicht weniger schädlich wird auch das Auftreten von Hypokapnien in der Literatur beschrieben. Eine Analyse des Datensatzes der LUNG SAFE-Studie (Large Observational Study to Understand the Global Impact of Severe Acute Respiratory Failure) zeigte, dass ein Zusammenhang zwischen Hypokapnie und einer erhöhten Sterblichkeit bei Patient:innen mit moderatem bis schwerem ARDS bestehen könnte (Madotto et al., 2020). Inwiefern das Auftreten einer Hyper- oder Hypokapnie, zusammengefasst bezeichnet als Dyskapnie, das Überleben nach ARDS beeinflusst, wurde in einem Editorial Letter von Schultz et al. kritisch diskutiert (Schultz et al., 2020). Die Kollegen mutmaßen, dass nicht eine Dyskapnie alleine, sondern vielmehr die durch die mechanische Beatmung entstehenden Lungenschäden mit einer erhöhten Sterblichkeit in Verbindung zu bringen sind. Das Auftreten einer Hypo- oder Hyperkapnie könnte laut Schultz et al. in diesem Kontext lediglich als Epiphänomen angesehen werden (Schultz et al., 2020).

Um eine potenziell schädigende mechanische Beatmung schnell zu quantifizieren und anzupassen, hat die Berechnung von Atemmechanikparametern wie der Mechanical Power (MP) und der Ventilatory Ratio (VR) Einzug in die klinische Praxis gefunden. Beide dieser Atemmechanikparameter zeigen ein bestimmtes Muster einer beeinträchtigten Beatmung.

Die Mechanical Power wird mit gängigen Beatmungsparametern wie der Atemfrequenz, dem Tidalvolumen, PEEP und der Driving Pressure berechnet. Die grundlegende Theorie der Mechanical Power besagt, dass nicht Druck, Volumen oder Frequenz per se schädigend sind, sondern viel eher die bei der mechanischen Beatmung entstehende Energie auf das Lungengewebe. In diversen Studien konnte nämlich gezeigt werden, dass eine hohe Mechanical Power mit einer erhöhten ICU-Sterblichkeit assoziiert ist (Costa et al., 2021).

Die Ventilatory Ratio ist ein Maß für die Effizienz der alveolären Ventilation und setzt die tatsächliche CO₂-Elimination in Beziehung zur erwarteten CO₂-Elimination basierend auf der Totraumventilation. Eine erhöhte Ventilatory Ratio weist auf eine ineffiziente CO₂-Elimination hin, was auf eine vergrößerte Totraumventilation zurückzuführen ist und durch eine unzureichende alveoläre Ventilation erklärt werden könnte (Morales-Quinteros et al., 2019). In der Vergangenheit wurde beschrieben, dass eine erhöhte Ventilatory Ratio mit der ICU-Sterblichkeit verbunden ist (Sinha et al., 2019; Papoutsis et al., 2023).

Das Ziel dieser Studie war es, den komplexen Zusammenhang zwischen Dyskapnie, Atemmechanikparametern und dem Outcome bei Patient:innen mit schweren ARDS zu analysieren. Die Hypothese, dass zwischen den Atemmechanikparametern und dem Überleben eine Assoziation besteht, die von einer Hyper- oder Hypokapnie vermittelt wird, wurde in dieser Arbeit untersucht.

2.2 Material und Methoden

2.2.1 Studiendesign

Es handelt sich um eine retrospektive Studie, die von der Ethik-Kommission der Ärztekammer Hamburg zustimmend beraten wurde (No. 2023-300318-WF). Es wurden alle Patient:innen, die zwischen Dezember 2017 und April 2021 auf die Intensivstation des Universitätsklinikums Hamburg-Eppendorf aufgenommen wurden und die Berlin-Kriterien für ein moderates bis schweres ARDS erfüllten, analysiert (Ranieri et al., 2012; Matthay et al., 2023). Eingeschlossen wurden nur jene Patient:innen, die innerhalb der ersten 48 Stunden nach ICU-Aufnahme invasiv beatmet wurden. Ausgeschlossen wurden alle Patient:innen, die später als 48 Stunden nach Aufnahme ein ARDS entwickelten.

2.2.2 Arteriell Kohlendioxid

Das arterielle Kohlendioxid (CO₂) wurde in „Normokapnie“, „Hypokapnie“ und „Hyperkapnie“ kategorisiert. Normokapnie wurde als arterieller Kohlendioxidpartialdruck (PaCO₂) von 36 – 49

mmHg definiert. Hypokapnie wurde als PaCO_2 von ≤ 35 mmHg definiert und der Grenzwert wurde gemäß Madotto et al. festgelegt (Madotto et al., 2020). Hyperkapnie wurde als PaCO_2 von ≥ 50 mmHg definiert und der wurde gemäß Nin et al. festgelegt (Nin et al., 2017). Zusätzlich wurde die Dauer und das Ausmaß des $\text{PaCO}_2 \leq 35$ mmHg und ≥ 50 mmHg als Zeitintegrale berechnet (Grenseman et al., 2022).

2.2.3 Atemmechanikparameter

Die Atemmechanikparameter wurden alle acht Stunden innerhalb der ersten 48 Stunden nach ARDS-Diagnose erhoben.

Die Mechanical Power wurde mit folgender Formel berechnet:

$$MP(\text{J/Minuten}) = 0,098 \times RR \times V_T \times (PEEP + \Delta P)$$

Dabei ist RR die Atemfrequenz, V_T ist das Tidalvolumen, PEEP ist der positive endexpiratorische Druck und ΔP ist der Driving Pressure (Costa et al., 2021).

Die Ventilatory Ratio wurde mit folgender Formel berechnet:

$$VR = (MV_{\text{measured}} \times \text{PaCO}_{2\text{-measured}}) / (MV_{\text{predicted}} \times \text{PaCO}_{2\text{-ideal}})$$

Hierbei ist das $MV_{\text{predicted}}$ das ermittelte Körper-Gewicht $\times 100$ (ml/min) und der $\text{PaCO}_{2\text{-ideal}} = 37,5$ mmHg (Sinha et al., 2019).

2.2.4 Datenerhebung

Die Erhebung erfolgte aus der elektronischen Patient:innen-Akte (Integrated Care Manager® (ICM), Version 9.1 - Draeger Medical, Lübeck, Germany). Diese umfassen Geschlecht, Alter, Body-Mass-Index, Begleiterkrankungen, Aufnahmediagnose, Dauer des ICU-Aufenthalts, Organunterstützungsverfahren (mechanische Beatmung, adjunktive Therapien, ECMO, Vasopressor-Unterstützung, Dialyse), Medikation, Blutgasanalysen und Laborergebnisse. Der Sequential Organ Failure Assessment (SOFA)-Score wurde bei der ICU-Aufnahme erhoben. Der Charlson Comorbidity Index (CCI) wurde für alle Patient:innen berechnet. Das Überleben wurde bis zur Entlassung von der Intensivstation evaluiert.

2.2.5 Statistische Auswertung

Für die Gruppenvergleiche (Nicht-Überlebende vs. Überlebende) wurden der Mann-Whitney-U-Test (metrische Variablen), der Chi-Quadrat-Unabhängigkeits-Test oder der exakte Test nach Fischer (kategoriale Variablen) eingesetzt.

Für den Zusammenhang zwischen den Atemmechanikparametern, der Dyskapnie und dem Outcome wurde eine Mediationsanalyse angewandt. Die Mediationsanalyse ist ein statistisches Verfahren, das untersucht, wie eine unabhängige Variable über eine dritte Variable, den Mediator, die abhängige Variable beeinflusst. Ein maßgeblicher Vorteil von Mediationsanalysen gegenüber konventioneller Regressionsanalysen ist die Möglichkeit der Bewertung von Mediatoreffekten (Baron and Kenny, 1986; Streiner, 2004). Der Zusammenhang zwischen den Variablen wurde in vier separaten Pfadmodellen berechnet und dargestellt. Die vier Pfaddiagramme unterschieden sich dadurch, dass entweder Hypokapnie oder Hyperkapnie als vermittelnde Variable (Mediator), und dass entweder die Mechanical Power oder die Ventilatory Ratio als abhängige Variable festgelegt wurden. Die ICU-Sterblichkeit war in allen vier Modellen die abhängige Variable. Zusätzlich wurden folgende unabhängige Variablen in die Berechnung inkludiert: Schweregrad des ARDS (dargestellt als $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$), CCI, SOFA Score und pH (durchschnittlicher pH der ersten 48 Stunden). Die vier Hauptmodelle schlossen alle Patient:innen ein, die Hyperkapnien mit phasenweiser Hypokapnie erlitten als auch umgekehrt.

Bei einer Subgruppe der Patient:innen, die sowohl hyper- als auch hypokapnische Phasen aufwiesen, führten wir zusätzliche Sensitivitätsanalysen analog zu den Hauptmodellen durch, in denen diese Patient:innen ausgeschlossen wurden. Der Schätzer der Assoziation zwischen der unabhängigen Variablen und dem Mediator wurde als „ B_{EM} “ (exposure-mediator) bezeichnet, während die Schätzung der Assoziationen zwischen dem Mediator und der unabhängigen Variable als „ B_{MO} “ (mediator-exposure) festgelegt wurde.

Die Pfadanalysen wurden nur bei Patient:innen mit vollständigem Datensatz durchgeführt. Der p-Wert wurde bei einem Wert von 0,05 als statistisch signifikant festgelegt. Für die statistische Analyse verwendeten wir IBM SPSS Statistics 24 (IBM Corporation, Armonk, New York) und STATA 16 (STATA Corporation, College Station, Texas).

2.3 Ergebnisse

2.3.1 Charakterisierung der Studienpopulation

Insgesamt wurden 1519 Patient:innen, die innerhalb der ersten 48 Stunden nach Aufnahme mechanisch beatmet wurden und einen Horowitz-Quotienten ($\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$) ≤ 300 mmHg aufwiesen, in die Studie eingeschlossen. Nach Anwendung der Berlin-Kriterien konnte bei 440 Patient:innen ein ARDS nachgewiesen werden. Es wurden weitere 5 Patient:innen mit leichtem ARDS ausgeschlossen, sodass 435 Patient:innen mit moderatem bis schwerem

ARDS in die Analyse inkludiert werden konnten. Für die Pfadanalysen wurden die Modelle mit der Mechanical Power als Hauptvariable mit 427 Patient:innen berechnet. Die Modelle mit der Ventilatory Ratio als Hauptvariable wurden mit 424 Patient:innen berechnet.

Das durchschnittliche Alter der Studienpopulation lag bei 50 Jahren [49; 69]; und 32,2% (n=140) waren weiblich. 84,8% (n=369) der ARDS-Patient:innen litten an einer Pneumonie, wovon 256 (69,4%) an einer ambulant erworbenen Pneumonie erkrankt waren. Die Dauer der mechanischen Beatmung aller Patient:innen lag bei 16,7 Tagen [8,2; 29,6]. Der PaCO₂-Wert lag bei 46,5 mmHg [40,6; 53,2]. Bei 286 (65,7%) der Patient:innen erfolgte eine Bauchlagerungstherapie. Insgesamt erhielten 152 (34,9%) der Patient:innen eine ECMO-Therapie, die 344 Stunden [165; 621] dauerte. Bei Patient:innen mit ECMO-Therapie konnten wir mehr hyperkapnische Phasen (2,42 [0,39; 7,73] vs. 0,44 [0,01; 3,31]) und einen höheren PaCO₂-Wert (49,7 [44,4; 56,6] vs. 44,5 [40,0; 51,0]) beobachten. Hypokapnische Phasen traten bei Patient:innen mit und ohne ECMO-Therapie gleichermaßen auf. Der ICU-Aufenthalt lag bei 20,1 [11,4; 33,4] Tagen. Insgesamt sind 213 (49,0%) der Patient:innen vor der Entlassung von der Intensivstation verstorben.

2.3.2 Pfadanalysen

In unserer Studienpopulation zeigte sich ein signifikanter Zusammenhang zwischen der Mechanical Power und Hyperkapnie ($B = 0,24$ [95% CI: 0,15; 0,34, $p < 0,01$). Weder die Mechanical Power als Hauptvariable noch Hyperkapnie als Mediator waren signifikant mit einer erhöhten ICU-Sterblichkeit assoziiert. Der signifikante Zusammenhang zwischen der Mechanical Power und der ICU-Sterblichkeit wurde vollständig durch Hypokapnie vermittelt ($B_{EM} = -0,10$ [95% CI: -0,19; 0,00], $p = 0,05$; $B_{MO} = 0,38$ [95% CI: 0,13; 0,63], $p < 0,01$).

Es bestand ein signifikanter Zusammenhang zwischen der Ventilatory Ratio und Hyperkapnie ($B=0,23$, [95% CI: 0,14; 0,32], $p < 0,01$). In der Studienpopulation konnte kein signifikanter Zusammenhang zwischen der Ventilatory Ratio als Hauptvariable und Hyperkapnie als Mediator und der Sterblichkeit gezeigt werden. Die signifikante Assoziation zwischen der Ventilatory Ratio und der Sterblichkeit wurde vollständig durch Hypokapnie vermittelt ($B_{EM} = -0,14$ [95% CI: -0,24; 0,05], $p = 0,01$; $B_{MO} = 0,37$ [95% CI: 0,12; 0,62], $p < 0,01$).

Die vier Hauptmodelle zeigten eine signifikante Assoziation zwischen dem ARDS-Schweregrad und der Sterblichkeit. Die Effekte des ARDS-Schweregrades und der ICU-Sterblichkeit wurden teilweise von Hypokapnie vermittelt. Obwohl der ARDS-Schweregrad mit einer Hyperkapnie assoziiert war, besteht kein signifikanter Zusammenhang zwischen Hyperkapnie und ICU-Sterblichkeit.

2.3.3 Sensitivitätsanalyse

Nachdem alle Patient:innen mit hyper- und hypokapnischen Phasen ausgeschlossen wurden, bestand kein signifikanter Zusammenhang zwischen der Mechanical Power oder Hyperkapnie und dem Outcome. Ähnlich zu dem Hauptmodell, bestand eine signifikante Assoziation zwischen der Mechanical Power und Hyperkapnie. Des Weiteren bestand in der Subgruppe auch kein signifikanter Zusammenhang zwischen der Ventilatory Ratio oder Hyperkapnie und der Sterblichkeit. Es bestand ebenfalls eine signifikante Assoziation zwischen der Ventilatory Ratio und der Hyperkapnie. Nachdem Ausschluss aller Patient:innen mit hypo- und hyperkapnischen Phasen, zeigte sich eine signifikante Assoziation zwischen der Mechanical Power und der ICU-Sterblichkeit, die vollständig durch Hypokapnie vermittelt wurde ($B_{EM} = -0,13$ [95% CI: -0,22; -0,04], $p = 0,01$; $B_{MO} = 0,33$ [95% CI: -0,02; 0,67], $p = 0,006$). In derselben Subgruppe fanden zeigte sich ein Zusammenhang zwischen der Ventilatory Ratio und Hypokapnie. Hypokapnie war mit einer erhöhten Sterblichkeit assoziiert, jedoch leicht unterhalb des statistischen Signifikanzniveaus.

2.4 Diskussion

Die Hypothese dieser Studie war, dass nicht eine Dyskapnie, sondern vielmehr die durch mechanische Beatmung entstehenden Lungenschäden mit einer erhöhten Sterblichkeit bei Patient:innen mit moderatem bis schwerem ARDS in Verbindung stehen. Die Ergebnisse zeigen, dass der signifikante Zusammenhang zwischen den Atemmechanikparametern und der Sterblichkeit vollständig durch den Mediator, Hypokapnie, vermittelt wurde. Außerdem bestehen signifikante Assoziationen zwischen den beiden Atemmechanikparametern und dem Auftreten von hyperkapnischen Phasen. Zuletzt ist auch der ARDS-Schweregrad signifikant mit der Dauer von dyskapnischen Phasen mit der Sterblichkeit auf der Intensivstation assoziiert.

Es bleibt weiterhin unklar, ob und inwiefern eine Dyskapnie zu einem ungünstigen Outcome bei ARDS-Patient:innen führen könnte. Bisher gibt es keine Richtlinie, die PaCO_2 -Zielwerte bei ARDS-Patient:innen vorgeben. Aufgrund von Beobachtungsstudien aus den 1990er Jahren wurden permissive Hyperkapnien zur Aufrechterhaltung von protektiven Beatmungsstrategien toleriert (Nin et al., 2017; Barnes, Zochios and Parhar, 2018). In einer Studie von Mariani et al. wurde bei 49 Frühgeborenen kein Unterschied in der Sterblichkeit zwischen hyperkapnischen und normokapnischen Patient:innen festgestellt, sodass angenommen wurde, dass eine permissive Hyperkapnie keine schützenden, aber auch keine schädlichen Auswirkungen hat (Mariani, Cifuentes and Carlo, 1999). Allerdings wurden keine unabhängigen Studien zu den spezifischen vor- oder nachteiligen Effekten von permissiver Hyperkapnie durchgeführt. Es konnte jedoch in mehreren präklinischen Studien gezeigt werden, dass Hyperkapnien positive Auswirkungen haben, einschließlich supprimierender Effekte auf proinflammatorische Reaktionen und eine starke antioxidative Wirkung (Madotto et al., 2020). Gegensätzlich dazu haben weitere Studien beobachtet, dass Hyperkapnien schädliche Folgen haben könnten. Dazu gehören beeinträchtigte epitheliale alveoläre Zellfunktionen, verzögerte Zellproliferation, eingeschränkte Funktion neutrophiler Zellen, Verzögerung der Wundheilung sowie der Immunantwort (Briva et al., 2007; O'Toole et al., 2009; Nin et al., 2017). Darüber hinaus konnte festgestellt werden, dass erhöhte PaCO_2 -Werte zu einer gesteigerten Virulenz von Bakterien und Pilzen führen und zusätzlich, dass hyperkapnisches Gewebe anfälliger für Infektionen sein könnte (Briva et al., 2007; O'Toole et al., 2009; Nin et al., 2017). Zusätzlich könnte eine akute Hyperkapnie hämodynamische Veränderungen wie eine pulmonale Hypertonie, Rechtsherzbelastung und eine bronchopleurale Fistel begünstigen (Bharat et al., 2016; Nin et al., 2017).

Auch das Vorkommen von Hypokapnien bei ARDS-Patient:innen hat in den Vergangenheiten zu kontroversen Diskussionen geführt. Aus einigen Studien geht hervor, dass diverse Mechanismen, denen eine Hypokapnie zugrunde liegt, für Lungenschäden verantwortlich sein

könnten, einschließlich erhöhter Lungenpermeabilität und -ödeme, verminderte Compliance und Aggravierung akuter Entzündungen. Des Weiteren wurde beschrieben, dass Hypokapnien die hypoxische pulmonale Vasokonstriktion abschwächen können und dadurch den intrapulmonalen Shunt erhöhen. Ebenfalls umstritten ist, ob Hypokapnien eine schützende oder eine schädliche Wirkung bei akuten Hirnschädigungen darstellen (Madotto et al., 2020). Erwähnenswert ist auch die Stellung von PaCO₂ in der ECMO-Therapie. In einer Studie von Luyt et al. konnte gezeigt werden, dass das Auftreten von intrakraniellen Blutungen an der ECMO mit einem schnellen PaCO₂-Abfall verbunden war. Schnelle PaCO₂-Abfälle sollten insbesondere nach ECMO-Initiierung vermieden werden, was bereits Einzug in die klinische Praxis gefunden hat (Luyt et al., 2016).

Auch die Untersuchung von zwei unterschiedlichen Forschungsgruppen, ob und in welchem Ausmaß Hyper- oder Hypokapnie mit einem ungünstigeren Outcome in Verbindungen stehen, konnte keine weitere Klarheit schaffen. Um die Prävalenz und Auswirkung von Dyskapnien bei ARDS-Patient:innen zu evaluieren, haben beide Gruppen mit demselben Datensatz der LUNG SAFE Studie weitere Analysen durchgeführt, welche interessanterweise gegensätzliche Ergebnisse ergaben.

Nin et al. haben eine Sekundäranalyse durchgeführt, in der gezeigt werden konnte, dass Patient:innen mit moderatem bis schwerem ARDS und schwerer Hyperkapnie, die innerhalb der ersten 48 Stunden aufgetreten war, eine signifikant höhere ICU-Sterblichkeit aufwiesen im Gegensatz zu Patient:innen ohne schwerer Hyperkapnie (62,5 % vs. 49,6% und $p < 0,001$) (Nin et al., 2017). Im Gegensatz dazu konnten Madotto et al. mit demselben Datensatz zeigen, dass eine erhöhte ICU-Sterblichkeit bei Patient:innen mit moderatem bis schwerem ARDS mit anhaltender Hypokapnie assoziiert war (Madotto et al., 2020). In dieser Studie bestand interessanterweise keine Assoziation zwischen Hyperkapnie und Überleben.

Die Ergebnisse, dass eine Assoziation zwischen Hypokapnie und einer erhöhten ICU-Sterblichkeit besteht, stimmen mit unseren Ergebnissen überein. Während unsere Ergebnisse keine signifikante Assoziation zwischen Hyperkapnie und Überleben nachweisen konnten, zeigten sowohl die Hauptmodelle als auch die Sensitivitätsanalysen eine starke Assoziation zwischen hypokapnischen Phasen und Sterblichkeit. Zwischen unserem Studiendesign bestehen einige Unterschiede zu dem Studiendesign der LUNG SAFE Studie. Im Gegensatz zu der Studienpopulation von Madotto et al. wurden alle unsere Patient:innen innerhalb der ersten 48 Stunden nach Aufnahme invasiv beatmet. Madotto et al. haben beobachtet, dass normo- und hypokapnische im Vergleich zu hyperkapnischen Patient:innen weniger lungenprotektiv beatmet wurden, was sich in höheren Tidalvolumina, höheren Minutenvolumina und einer gesteigerten Atemfrequenz zeigte (Madotto et al., 2020). Folglich

könnte die Assoziation zwischen Hypokapnie und einer erhöhten Sterblichkeit auf die nicht-lungenprotektive Beatmung mit hohen Tidalvolumina zurückzuführen sein, welche zu VILI führen könnte. Anzumerken ist, dass dieser Aspekt in unserer Studienpopulation nicht aufgezeigt werden konnte. Wir konnten keine Korrelation zwischen Ausmaß und Dauer von Hypokapnie und Tidalvolumina oder Atemfrequenz nachweisen.

Darüber hinaus könnte angenommen werden, dass selbstinduzierte Lungenschädigungen (patient self-inflicted lung injury) häufig bei invasiv und nicht-invasiv beatmeten Patient:innen mit Hypokapnie auftreten, da diese aufgrund eines beeinträchtigten Gasaustausches, im Rahmen einer metabolischen Azidose, anfälliger für hohe inspirative Atemanstrengung sind (Brochard, Slutsky and Pesenti, 2017).

In einigen Studien wurde beschrieben, dass eine weitere Ursache für Lungen- und Diaphragmaschäden die Patient-ventilatory Dyssynchrony darstellen könnte. Diese wird definiert als die zeitliche Diskrepanz zwischen dem durch die maschinelle Beatmung erzeugten Atemzug und den bemühten Atemzug durch die Patient:innen (Oliveira et al., 2021; Hashimoto et al., 2023). Aufgrund des retrospektiven Designs unserer Studie ist es nicht möglich eine Patient-ventilatory Dyssynchrony bei der Studienpopulation nachzuweisen. Trotzdem kann anhand unserer Daten nicht ausgeschlossen werden, dass diese die Ergebnisse beeinflusst haben könnte.

Die Mechanical Power und die Ventilatory Ratio sind zwei wesentliche Parameter zur Bewertung der Sicherheit und der Effizienz der invasiven Beatmung. Während die Mechanical Power die auf das Lungengewebe übertragene Krafteinwirkung widerspiegelt, dient die Ventilatory Ratio als Indikator für Totraumventilation und eine beeinträchtigte invasive Beatmung.

Verschiedene Studien haben gezeigt, dass eine hohe Mechanical Power bei invasiv beatmeten Patient:innen mit einer erhöhten Sterblichkeit in Zusammenhang steht (Neto et al., 2018; Costa et al., 2021; Pozzi et al., 2024). Neto et al. analysierten Daten aus zwei öffentlich zugänglichen Datenbanken (MIMIC-III und eICU), die Patient:innen umfassen, die mindestens 48 Stunden invasiv beatmet waren (Neto et al., 2016). In beiden Datensätzen war eine hohe Mechanical Power unabhängig von anderen Faktoren mit der Sterblichkeit assoziiert. Gleichmaßen konnten die Ergebnisse einer großen Sekundäranalyse von Costa et al. einen signifikanten Zusammenhang zwischen der Mechanical Power und der Sterblichkeit aufzeigen (Costa et al., 2021). Jedoch weisen diese darauf hin, dass nicht die Mechanical Power per se, sondern die einzelnen Parameter, wie der Driving Pressure und die Atemfrequenz aussagekräftigere Indikatoren für das Outcome darstellen (Costa et al., 2021). Im Gegensatz zu den erwähnten Studien ergab unsere Analyse jedoch keinen direkten Zusammenhang zwischen der Mechanical Power und einer erhöhten Sterblichkeit. Wir beobachteten jedoch,

dass die Assoziation zwischen Mechanical Power und Sterblichkeit vollständig durch Hypokapnie vermittelt wurde.

Sinha et al. analysierten die Auswirkung der Ventilatory Ratio bei ARDS-Patient:innen. Sie stratifizierten das Outcome nach hoher versus niedriger Ventilatory Ratio. Die Gruppe mit hoher Ventilatory Ratio war mit einer signifikant höheren Sterblichkeit assoziiert als die Gruppe mit niedriger Ventilatory Ratio (Sinha et al., 2019). Dieser Unterschied in der Sterblichkeit war bei Patient:innen mit moderatem bis schwerem ARDS ausgeprägter. Auch das Risiko einer prolongierten invasiven Beatmung war bei ARDS-Patient:innen mit hoher Ventilatory Ratio gesteigert. Die Ergebnisse der Studie zeigen, dass die Ventilatory Ratio mit der Totraumfraktion bei ARDS korreliert und dass höhere Ventilatory-Ratio-Werte mit einem erhöhten Risiko von unerwünschten Ereignissen assoziiert sind. Sinha et al empfehlen, dass dieser Atemmechanikparameter bei ARDS-Patient:innen mit eingeschränkter Beatmung standardgemäß am Patientenbett berechnet werden sollte.

Auch Papoutsis et al. konnten eine Assoziation zwischen der Ventilatory Ratio und der Sterblichkeit bei ARDS-Patient:innen beobachten. Die Ergebnisse ihrer Studie, die über 4000 Patient:innen umfassten, ergaben, dass Nichtüberlebende bis zum 21. Tag nach Beginn des ARDS eine höhere Ventilatory Ratio aufwiesen als Überlebende. Diese Ergebnisse deuten darauf hin, dass die Ventilatory Ratio einen relevanten Faktor für die Prognose eines schlechteren ARDS-Verlaufs, einer prolongierten Beatmung und eines schlechteren Outcome darstellt (Papoutsis et al., 2023). Im Gegensatz dazu zeigten unsere Ergebnisse keinen direkten Zusammenhang zwischen der Ventilatory Ratio und der Sterblichkeit, sondern lediglich einen indirekten Effekt, der durch den Mediator, Hypokapnie, vermittelt wurde.

Erwähnenswert ist, dass mehr als ein Drittel unserer Studienpopulation bei schwerem respiratorischem Versagen eine ECMO-Therapie erhielt. Es könnte vermutet werden, dass Patient:innen mit schwerem ARDS und ECMO-Unterstützung auf Grund der regelmäßigen PaCO₂-Kontrollen und des eng regulierten Frischgasflusses weniger Hyperkapnien, sondern mehr Hypokapnien erfahren. Um einen möglichen Bias, der durch die ECMO-Therapie entstanden sein könnte, auszuschließen, haben wir die hypokapnischen und die hyperkapnischen Phasen zwischen Patient:innen mit und ohne ECMO-Therapie verglichen. Es zeigte sich, dass bei Patient:innen mit ECMO-Therapie mehr hyperkapnische Phasen auftraten, die mit dem ARDS-Schweregrad korrelierten. Hypokapnische Phasen traten bei Patient:innen mit und ohne ECMO-Unterstützung gleichermaßen auf.

Bei der Interpretation unserer Daten sind einige limitierende Aspekte zu berücksichtigen. Erstens handelt es sich um eine retrospektive Beobachtungsstudie, weshalb nicht gemessene Variablen die Ergebnisse beeinflusst haben könnten. Daher ist eine Bestätigung unserer

Ergebnisse durch zukünftige prospektive Studien wesentlich. Zweitens basieren unsere Daten auf einer monozentrischen Studie eines Tertiärkrankenhauses, das über eine hohe Expertise in der Behandlung von kritisch kranken ARDS-Patient:innen verfügt. Dies könnte die Übertragbarkeit unserer Ergebnisse auf Populationen in anderen klinischen Strukturen einschränken. Dennoch lässt die Reproduzierbarkeit der statistischen Assoziation zwischen Hypokapnie und Sterblichkeit in verschiedenen Modellen sowie deren Bestätigung durch die Sensitivitätsanalysen darauf schließen, dass die interne Validität unserer Ergebnisse hoch ist. Was zu einer der Stärken unseres Studiendesigns überleiten lässt: der statistische Ansatz, der Pfadanalysen einschließt, welche auf Pfaddiagrammen basieren, die gezielt nach klinischer Relevanz erstellt wurden. Diese Methode ermöglicht eine genauere Untersuchung des komplexen Zwischenspiels zwischen Dyskapnie, Atemmechanikparametern und Sterblichkeit bei ARDS. Klinisch relevante Hyperkapnien oder Hypokapnien wurden als Zeitintegrale oberhalb oder unterhalb vordefinierter PaCO_2 -Schwellenwerte definiert, wobei die Dauer und das Ausmaß der Dyskapnie berücksichtigt wurden. Daher ist der Ansatz weniger anfällig für Ausreißer als bei alleiniger Verwendung von Minimum- und Maximumwerten.

2.5 Fazit

Neben den bereits genannten Studien, die die Auswirkung der Dyskapnie oder der Atemmechanikparameter getrennt auf das Überleben untersuchten, war der Ansatz dieser Studie das komplexe Zusammenspiel der Dyskapnie, der Atemmechanikparameter und der Sterblichkeit darzustellen. Es bleibt weiterhin umstritten, ob nun eine Hyperkapnie oder eine Hypokapnie mit einem schlechteren Outcome nach ARDS verbunden ist. Die Ergebnisse lassen jedoch eher Letzteres vermuten und liefern darüber hinaus tiefere Einblicke in diese kontroverse Debatte. Sie deuten an, dass der Einfluss einer eingeschränkten Atemmechanik durch invasive Beatmung auf die Sterblichkeit durch Hypokapnie vermittelt wird. Daher sollten in der Diskussion um Hypokapnie versus Hyperkapnie und deren Auswirkung auf die Überleben nach ARDS die Rolle der Atemmechanik mehr berücksichtigt werden.

3 Literaturverzeichnis

Amato, M.B. et al. (2015) "Driving pressure and survival in the acute respiratory distress syndrome," *N Engl J Med*, 372(8), pp. 747–55. Available at: <https://doi.org/10.1056/nejmsa1410639>.

Barnes, T., Zochios, V. and Parhar, K. (2018) "Re-examining Permissive Hypercapnia in ARDS A Narrative Review," *Chest*, 154(1), pp. 185–195. Available at: <https://doi.org/10.1016/j.chest.2017.11.010>.

Baron, R.M. and Kenny, D.A. (1986) "The moderator-mediator variable distinction in social psychological research: Conceptual, strategic, and statistical considerations.," *Journal of Personality and Social Psychology*, 51(6), pp. 1173–1182. Available at: <https://doi.org/10.1037//0022-3514.51.6.1173>.

Bellani, G. et al. (2016) "Epidemiology, Patterns of Care, and Mortality for Patients With Acute Respiratory Distress Syndrome in Intensive Care Units in 50 Countries," *JAMA*, 315(8), pp. 788–800. Available at: <https://doi.org/10.1001/jama.2016.0291>.

Bharat, A. et al. (2016) "Pleural Hypercarbia After Lung Surgery Is Associated With Persistent Alveolopleural Fistulae," *Chest*, 149(1), pp. 220–227. Available at: <https://doi.org/10.1378/chest.15-1591>.

Briva, A. et al. (2007) "High CO₂ Levels Impair Alveolar Epithelial Function Independently of pH," *PLoS ONE*, 2(11), p. e1238. Available at: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0001238>.

Brochard, L., Slutsky, A. and Pesenti, A. (2017) "Mechanical Ventilation to Minimize Progression of Lung Injury in Acute Respiratory Failure," *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, 195(4), pp. 438–442. Available at: <https://doi.org/10.1164/rccm.201605-1081cp>.

Brower, R.G. et al. (2000) "Ventilation with Lower Tidal Volumes as Compared with Traditional Tidal Volumes for Acute Lung Injury and the Acute Respiratory Distress Syndrome," *New England Journal of Medicine*, 342(18), pp. 1301–1308. Available at: <https://doi.org/10.1056/nejm200005043421801>.

Combes, A. et al. (2018) "Extracorporeal Membrane Oxygenation for Severe Acute Respiratory Distress Syndrome," *New England Journal of Medicine*, 378(21), pp. 1965–1975. Available at: <https://doi.org/10.1056/nejmoa1800385>.

Combes, A. et al. (2020) "ECMO for severe ARDS: systematic review and individual patient data meta-analysis," *Intensive Care Med*, 46(11), pp. 2048–2057. Available at: <https://doi.org/10.1007/s00134-020-06248-3>.

Costa, E.L.V. et al. (2021) "Ventilatory Variables and Mechanical Power in Patients with Acute Respiratory Distress Syndrome," *Am J Respir Crit Care Med*, 204(3), pp. 303–311. Available at: <https://doi.org/10.1164/rccm.202009-3467oc>.

Cruz, R.S. et al. (2021) "High versus low positive end-expiratory pressure (PEEP) levels for mechanically ventilated adult patients with acute lung injury and acute respiratory distress syndrome," *Cochrane Database of Systematic Reviews*, 2021(3), p. CD009098. Available at: <https://doi.org/10.1002/14651858.cd009098.pub3>.

Curley, G.F. et al. (2016) "Biotrauma and Ventilator-Induced Lung Injury Clinical Implications," *Chest*, 150(5), pp. 1109–1117. Available at: <https://doi.org/10.1016/j.chest.2016.07.019>.

- Gattinoni L., et al (2006) "Lung Recruitment in Patients with the Acute Respiratory Distress Syndrome," *New England Journal of Medicine*, 354(17), pp. 1775–1786. Available at: <https://doi.org/10.1056/nejmoa052052>.
- Grasselli, G. et al. (2023) "ESICM guidelines on acute respiratory distress syndrome: definition, phenotyping and respiratory support strategies," *Intensive Care Medicine*, 49(7), pp. 727–759. Available at: <https://doi.org/10.1007/s00134-023-07050-7>.
- Grensemann, J. et al. (2022) "Hyperoxia is Dose-Dependently Associated with an Increase of Unfavorable Outcomes in Ventilated Patients with Aneurysmal Subarachnoid Hemorrhage: A Retrospective Cohort Study," *Neurocritical Care*, 37(2), pp. 523–530. Available at: <https://doi.org/10.1007/s12028-022-01534-y>.
- Griffiths, M.J.D. et al. (2019) "Guidelines on the management of acute respiratory distress syndrome," *BMJ Open Respiratory Research*, 6(1), p. e000420. Available at: <https://doi.org/10.1136/bmjresp-2019-000420>.
- Guérin, C. et al. (2013) "Prone Positioning in Severe Acute Respiratory Distress Syndrome," *New England Journal of Medicine*, 368(23), pp. 2159–2168. Available at: <https://doi.org/10.1056/nejmoa1214103>.
- Hashimoto, H. et al. (2023) "Asynchrony Injures Lung and Diaphragm in Acute Respiratory Distress Syndrome*," *Critical Care Medicine*, 51(11), pp. e234–e242. Available at: <https://doi.org/10.1097/ccm.0000000000005988>.
- Kregenow, D.A. et al. (2006) "Hypercapnic acidosis and mortality in acute lung injury*," *Critical Care Medicine*, 34(1), pp. 1–7. Available at: <https://doi.org/10.1097/01.ccm.0000194533.75481.03>.
- Lachmann, B. (1992) "Open up the lung and keep the lung open," *Intensive Care Medicine*, 18(6), pp. 319–321. Available at: <https://doi.org/10.1007/bf01964358>
- Luyt, C.-E. et al. (2016) "Brain injury during venovenous extracorporeal membrane oxygenation," *Intensive Care Medicine*, 42(5), pp. 897–907. Available at: <https://doi.org/10.1007/s00134-016-4318-3>.
- Madotto, F. et al. (2020) "Patterns and Impact of Arterial CO₂ Management in Patients With Acute Respiratory Distress Syndrome: Insights From the LUNG SAFE Study," *Chest*, 158(5), pp. 1967–1982. Available at: <https://doi.org/10.1016/j.chest.2020.05.605>.
- Mariani, G., Cifuentes, J. and Carlo, W.A. (1999) "Randomized Trial of Permissive Hypercapnia in Preterm Infants," *Pediatrics*, 104(5), pp. 1082–1088. Available at: <https://doi.org/10.1542/peds.104.5.1082>
- Matthay, M.A. et al. (2019) "Acute respiratory distress syndrome," *Nature Reviews Disease Primers*, 5(1), p. 18. Available at: <https://doi.org/10.1038/s41572-019-0069-0>.
- Matthay, M.A. et al. (2023) "A New Global Definition of Acute Respiratory Distress Syndrome," *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, 209(1), pp. 37–47. Available at: <https://doi.org/10.1164/rccm.202303-0558ws>.
- Meade, M.O. et al. (2008) "Ventilation Strategy Using Low Tidal Volumes, Recruitment Maneuvers, and High Positive End-Expiratory Pressure for Acute Lung Injury and Acute Respiratory Distress Syndrome: A Randomized Controlled Trial," *JAMA*, 299(6), pp. 637–645. Available at: <https://doi.org/10.1001/jama.299.6.637>.

Morales-Quinteros, L. et al. (2019) "Estimated dead space fraction and the ventilatory ratio are associated with mortality in early ARDS," *Annals of Intensive Care*, 9(1), p. 128. Available at: <https://doi.org/10.1186/s13613-019-0601-0>.

Neto, A.S. et al. (2016) "Association between driving pressure and development of postoperative pulmonary complications in patients undergoing mechanical ventilation for general anaesthesia: a meta-analysis of individual patient data," *Lancet Respir Med*, 4(4), pp. 272–80. Available at: [https://doi.org/10.1016/s2213-2600\(16\)00057-6](https://doi.org/10.1016/s2213-2600(16)00057-6).

Neto, A.S. et al. (2018) "Mechanical power of ventilation is associated with mortality in critically ill patients: an analysis of patients in two observational cohorts," *Intensive Care Med*, 44(11), pp. 1914–1922. Available at: <https://doi.org/10.1007/s00134-018-5375-6>.

Nin, N. et al. (2017) "Severe hypercapnia and outcome of mechanically ventilated patients with moderate or severe acute respiratory distress syndrome," *Intensive Care Med*, 43(2), pp. 200–208. Available at: <https://doi.org/10.1007/s00134-016-4611-1>.

Oliveira, B.D. et al. (2021) "Patient–Ventilator Dyssynchrony in Critically Ill Patients," *Journal of Clinical Medicine*, 10(19), p. 4550. Available at: <https://doi.org/10.3390/jcm10194550>.

O'Toole, D. et al. (2009) "Hypercapnic acidosis attenuates pulmonary epithelial wound repair by an NF- κ B dependent mechanism," *Thorax*, 64(11), p. 976. Available at: <https://doi.org/10.1136/thx.2008.110304>.

Papoutsis, E. et al. (2023) "Association between ventilatory ratio and mortality persists in patients with ARDS requiring prolonged mechanical ventilation," *Intensive Care Medicine*, pp. 1–2. Available at: <https://doi.org/10.1007/s00134-023-07107-7>.

Peek, G.J. et al. (2009) "Efficacy and economic assessment of conventional ventilatory support versus extracorporeal membrane oxygenation for severe adult respiratory failure (CESAR): a multicentre randomised controlled trial," *Lancet*, 374(9698), pp. 1351–63. Available at: [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(09\)61069-2](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(09)61069-2).

Pozzi, T. et al. (2024) "Early time-course of respiratory mechanics, mechanical power and gas exchange in ARDS patients," *Journal of Critical Care*, 79, p. 154444. Available at: <https://doi.org/10.1016/j.jcrc.2023.154444>.

Ranieri, V.M. et al. (2012) "Acute respiratory distress syndrome: the Berlin Definition," *Jama*, 307(23), pp. 2526–33. Available at: <https://doi.org/10.1001/jama.2012.5669>.

Schultz, M.J., Morales-Quinteros, L. and Artigas-Raventos, A. (2020) "To Accept or Not Accept Dyscapnia: That Is the Question," *Chest*, 158(5), pp. 1810–1811. Available at: <https://doi.org/10.1016/j.chest.2020.07.001>.

Sinha, P. et al. (2019) "Physiologic Analysis and Clinical Performance of the Ventilatory Ratio in Acute Respiratory Distress Syndrome," *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, 199(3), pp. 333–341. Available at: <https://doi.org/10.1164/rccm.201804-0692oc>.

Streiner, D.L. (2004) "Finding Our Way: An Introduction to Path Analysis," *The Canadian Journal of Psychiatry*, 50(2), pp. 115–122. Available at: <https://doi.org/10.1177/070674370505000207>.

Thompson BT, Chambers RC, Liu KD. Acute respiratory distress syndrome. *N Engl J Med*. 2017;**377**:562–572. doi: 10.1056/NEJMra1608077. Available at: <https://doi.org/10.1056/nejmra1608077>.

Vasques, F. et al. (2018) “Is the mechanical power the final word on ventilator-induced lung injury?—we are not sure,” *Annals of Translational Medicine*, 6(19), pp. 395–395. Available at: <https://doi.org/10.21037/atm.2018.08.17>.

Villar, J., Schultz, M.J. and Kacmarek, R.M. (2016) “The LUNG SAFE: a biased presentation of the prevalence of ARDS!,” *Critical Care*, 20(1), p. 108. Available at: <https://doi.org/10.1186/s13054-016-1273-x>.

4 Kurzfassung

4.1 Zusammenfassung

Zwischen Dezember 2017 und April 2021 wurde eine monozentrische, retrospektive Studie durchgeführt um die Zusammenhänge zwischen Dyskapnie, Atemmechanikparametern und Sterblichkeit zu untersuchen. Es wurden 435 Patient:innen mit moderatem bis schwerem ARDS eingeschlossen, die innerhalb der ersten 48 Stunden nach Aufnahme auf die Intensivstation invasiv beatmet wurden. Um Zusammengänge zwischen Atemmechanikparametern wie der Mechanical Power und der Ventilatory Ratio und der Sterblichkeit zu finden, wurden Pfadanalysen, wobei Hypo- und Hyperkapnie als medierende Variablen festgelegt wurden, eingesetzt. Die Ergebnisse zeigten, dass die Assoziation zwischen der Mechanical Power und der ICU-Sterblichkeit vollständig durch Hypokapnie ($B_{EM} = -0.10$ [95% CI: -0.19; 0.00], $P=0.05$; $B_{MO} = 0.38$ [95% CI: 0.13; 0.63], $P<0.01$) vermittelt wurde. Auch die Assoziation zwischen der Ventilatory Ratio und der ICU-Sterblichkeit wurde vollständig durch Hypokapnie ($B_{EM} = -0.14$ [95% CI: -0.24; -0.05], $P<0.01$; $B_{MO} = 0.37$ [95% CI: 0.12; 0.62], $P<0.01$) vermittelt. Es zeigte sich kein signifikanter Zusammenhang zwischen den Atemmechanikparametern, Hyperkapnie und der ICU-Sterblichkeit. Die Ergebnisse zeigen auf, dass in der kontroversen Debatte um Dyskapnie und Outcome bei Patient:innen mit ARDS der Einfluss der Atemmechanik beachtet werden sollte.

4.2 Conclusion

Between December 2017 and April 2021, we conducted a monocentric, retrospective study to investigate the association between dyscapnia, ventilatory variables and mortality. We included 435 patients with moderate to severe ARDS who were ventilated within the first 48 hours after admission to the ICU. To find associations between ventilatory variables, including Mechanical Power and Ventilatory Ratio, and mortality we used path analyses, where hypocapnia and hypercapnia were established as mediating variables. We found an association between mechanical power and ICU mortality that was fully mediated by hypocapnia ($B_{EM} = -0.10$ [95% CI: -0.19; 0.00], $P=0.05$; $B_{MO} = 0.38$ [95% CI: 0.13; 0.63], $P<0.01$). Furthermore, there was a significant effect of ventilatory ratio on mortality, which was also fully mediated by hypocapnia ($B_{EM} = -0.14$ [95% CI: -0.24; -0.05], $P<0.01$; $B_{MO} = 0.37$ [95% CI: 0.12; 0.62], $P<0.01$). In mechanically ventilated patients with moderate or severe ARDS, the association between mechanical power and mortality was fully mediated by hypocapnia. Likewise, there was a mediating effect of hypocapnia on the association between ventilatory ratio and ICU mortality. Our results indicate that the debate on dyscapnia and outcome after ARDS should consider the impact of respiratory mechanics.

5 Erklärung des Eigenanteils

Folgende Anteil der durchgeführten retrospektiven Kohortenstudie und der dazugehörigen Publikationsschrift wurde selbstständig von mir oder in Zusammenarbeit mit weiteren Ko-Autor:innen (Liesa Castro, Jörn Grensemann, Christian Wiessner und Marlene Fischer) durchgeführt:

Dazu zählen die Entwicklung der Projektidee und des Studiendesigns, Auswahl relevanter Methoden, Erhebung der Rohdaten, Durchsicht aller elektronischer Akten und Einordnung in ARDS vs. respiratorisches Versagen anderer Ätiologie, Datenaggregation, deskriptive Darstellung der Daten, die Erstellung der Pfaddiagramme und die Datenanalyse.

Das Verfassen der ab Seite 4 dargestellten Veröffentlichung (Braunsteiner, Castro et al. 2024) erfolgte in geteilter Erstautorinnenschaft und das anschließende Review-Verfahren bis zur Veröffentlichung wurde gemeinsam mit Marlene Fischer durchgeführt.

Die Ko-Autor:innen waren an folgenden Anteilen der vorgelegten Publikation beteiligt:

Die Erstellung der Abbildungen und Tabellen erfolgten durch Maria Schröder, Liesa Castro und Marlene Fischer.

Die Prüfung und Korrektur des Manuskriptes wurden von Christoph Burdelski, Barbara Sensen, Christian Wiessner, Marlene Fischer und Stefan Kluge durchgeführt.

Die Supervision des gesamten Projektes erfolgte durch Marlene Fischer und Stefan Kluge.

6 Danksagung

Mein spezieller Dank gilt Prof. Dr. med. Stefan Kluge für die Vergabe der Arbeit und die Möglichkeit diese an seiner Klinik durchzuführen.

Ein ganz besonderer Dank gilt meiner Betreuerin, Frau PD Dr. med. univ. Marlene Fischer, deren fachliche Anleitung und unermüdlicher Einsatz entscheidend zu diesem Erfolg beigetragen haben. Ihre Expertise und Geduld sind für meine akademische Entwicklung von unschätzbarem Wert.

Ebenso möchte ich Dr. med. Liesa Castro danken, die nicht nur maßgeblich zur Realisierung der Publikation beigetragen hat, sondern mir auch freundschaftlich stets zu Seite stand.

Zuletzt gilt noch ein großer Dank meiner Familie und Freund:innen für die wertvolle Begleitung auf meinem beruflichen Weg.

7 Lebenslauf

Der Lebenslauf wurde aus datenschutzrechtlichen Gründen entfernt.

8 Eidesstattliche Erklärung

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: