

Aus der Klinik und Poliklinik für Anästhesiologie

der Universität Würzburg

Direktor: Uni.-Prof. Dr. Dr. h.c. N. Roewer

**Extrakorporale Membranoxygenierung bei akutem Lungenversagen: Assoziation von
Ausgangs- und Verlaufseigenschaften mit der Letalität**

Inaugural - Dissertation

zur Erlangung der Doktorwürde der

Medizinischen Fakultät

der

Julius-Maximilians-Universität Würzburg

vorgelegt von

Lena Bischof

aus Würzburg

Würzburg, September 2016

Referent: Priv.-Doz. Dr. med. Markus Kredel

Koreferent: Prof.Dr.med. Ingo Klein

Dekan: Prof. Dr. Matthias Frosch

Tag der mündlichen Prüfung: 24.10.2018

Die Promovendin ist Ärztin

Inhaltsverzeichnis

1	Einleitung	1
1.1	Das akute Lungenversagen	1
1.1.1	Historische Entwicklung	1
1.1.2	Heutige Definition des ARDS: Die Berlin Definition	2
1.1.3	Inzidenz und Mortalität	2
1.1.4	Ätiologie und Pathophysiologie des ARDS	3
1.2	Lungenprotektive Beatmung	4
1.3	Erweiterte und adjuvante Therapiemaßnahmen des ARDS	7
1.3.1	Lagerungstherapie	7
1.3.2	Unterstützende medikamentöse Ansätze in der ARDS-Therapie	8
1.4	Extrakorporale Verfahren in der erweiterten Therapie des ARDS	9
1.4.1	PECLA/ILA (Pumpless extracorporeal lung assist/Interventional lung assist)	9
1.4.2	Venovenöse und venoarterielle ECMO (vv-/va-ECMO)	10
1.4.3	Systemkomponenten der ECMO	11
1.4.4	Extrakorporale Membranoxygenierung und klinische Evidenz	13
1.4.5	Aktuelle Empfehlungen für den klinischen Einsatz der ECMO-Therapie	15
1.5	Ziel und Fragestellung der vorliegenden Studie	16
2	Patienten und Methodik	19
2.1	Studienbeschreibung	19
2.2	Patientenauswahl	19
2.3	Gruppeneinteilung	19
2.4	Vorgehen und Therapie bei hypoxämischen Patienten	19
2.4.1	Konservativer Behandlungsversuch und klinikinterner ARDS-Algorithmus	19
2.4.2	Ausschlusskriterien für eine ECMO-Therapie	21
2.4.3	Methode	21
2.4.4	Patientenmanagement unter ECMO	23
2.5	Datenerhebung	26
2.5.1	Datenquelle	26
2.5.2	Datengruppen	26
2.6	Statistik	30
3	Ergebnisteil	31

3.1	Gesamtkollektiv	31
3.2	Patientencharakteristik Überlebende vs. Nicht-Überlebende	31
3.2.1	Allgemeine Daten und Morbidität vor ECMO	31
3.2.2	Genese des ARDS	31
3.2.3	Grunderkrankungen	32
3.2.4	Organversagen vor ECMO gemäß SOFA-Score.....	32
3.2.5	Extrakorporale Membranoxygenierung	32
3.2.6	Ursachen Interventionsende, Todesursachen, Gesamtliegedauer ICU.....	35
3.2.7	Adjuvante Therapien nach ECMO-Beginn	35
3.3	Intensivmedizinischer Verlauf	36
3.3.1	Beatmungs- und ECMO-Einstellungen	36
3.3.2	Gasaustausch und Hämodynamik	37
3.3.3	Compliance.....	40
3.3.4	Heparinisierung und Gerinnungsparameter	40
3.3.5	Intensivmedizinischer Verlauf 24h, 48h und 72h nach ECMO Initiierung.....	41
3.3.6	Intensivmedizinischer Verlauf der Überlebenden ECMO-Ende und 24h später ...	45
3.4	Komplikationen der ECMO-Therapie	45
3.4.1	Patientenbezogene Komplikationen unter ECMO-Therapie	45
3.4.2	Technische Komplikationen der ECMO-Therapie.....	46
3.5	Weaning-Raten (ECMO und Beatmung) und Letalität	47
4	Diskussion.....	49
4.1	Konsequenz der Patientencharakteristika für eine ECMO Therapie	49
4.2	Restitution der pulmonalen Dysfunktion und Rolle des Immunsystems.....	51
4.3	Lungenprotektion unter ECMO-Therapie.....	54
4.4	Assoziation des Laktatwertes und Multiorganversagens mit Überleben	58
4.5	Sicherheit der ECMO-Anwendung	61
4.6	Letalität	62
4.7	Einschränkungen.....	62
4.8	Schlussfolgerungen	63
5	Zusammenfassung	65
6	Literaturverzeichnis	67

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1.1: Pathophysiologie des ARDS nach Ware <i>et al.</i>	4
Abbildung 1.2: Auslösung eines Biotrauma als Folge des VILI (<i>ventilator induced lung injury</i>) mit Entwicklung eines Multiorganversagens nach Slutsky <i>et al.</i>	5
Abbildung 1.3: Vorteile einer lungenprotektiven Beatmung nach Malhotra <i>et al.</i>	6
Abbildung 1.4: Extrakorporale Verfahren.	11
Abbildung 1.5: Venovenöse ECMO auf der anästhesiologischen Intensivstation des Universitätsklinikums Würzburg	12
Abbildung 1.6: Systemkomponenten für die extrakorporale Membranoxygenierung. .	13
Abbildung 2.1: Der klinikinterne Algorithmus modifiziert nach Deja M. <i>et al.</i>	20
Abbildung 3.1: Prozentuale Verteilung der ECMO-Dauer über die Gruppen der Überlebenden und Nicht-Überlebenden	35
Abbildung 3.2: Übersicht über die Entwicklung von pH- und Laktat-Wert.	40
Abbildung 3.3: Verlaufsvariablen Noradrenalin und Compliance-Wert.....	41
Abbildung 3.4: Intergruppenvergleich von ausgewählten Beatmungsparametern	42
Abbildung 3.5: Individuelle Verläufe für die Variablen pH-Wert und Laktat-Wert	44

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1.1: Die Berlin Definition des akuten Lungenversagens 2012	2
Tabelle 1.2: Übersicht über den Einsatz der Extrakorporalen Membranoxygenierung im akuten Lungenversagen	16
Tabelle 2.1: Übersicht über die klinikinternen Kontraindikationen für eine ECMO-Therapie.	22
Tabelle 2.2: Erhobene Parameter unter ECMO und klinikinterne Richtwerte.	25
Tabelle 2.3: Übersicht über die erhobenen Parameter des intensivmedizinischen Verlaufs.	29
Tabelle 3.1: Allgemeine Daten und Morbidität.	32
Tabelle 3.2: ARDS-Auslöser und Entstehungsart.	33
Tabelle 3.3: Grunderkrankungen der ARDS Patienten.	34
Tabelle 3.4: Übersicht der unter ECMO-Therapie angewandten adjuvanten Therapiemaßnahmen.	36
Tabelle 3.5: Ausgewählte Variablen des intensivmedizinischen Verlaufs.	39
Tabelle 3.6: Patientenbezogene Komplikationen	46
Tabelle 3.7: Technische Komplikationen.	47
Tabelle 3.8: Übersicht über die Weaning-Rate sowie die Letalität zu ausgewählten Zeitpunkten	48

Abkürzungsverzeichnis

ACE	Angiotensin-Converting-Enzym
ALI	Acute lung injury
ARDS	Akutes Lungenversagen
BMI	Körpermasseindex
CPAP	Continuous positive airway pressure
CVVHDF	Kontinuierliche venovenöse Hämodiafiltration
ECMO	Extrakorporale Membranoxygenierung
F_iO₂	Inspiratorische Sauerstofffraktion
Flow	Blutfluss
GCS	Glasgow-Coma-Scale
HF	Herzfrequenz
HFOV	Hochfrequenzoszillationsventilation
I:E	Beatmungsverhältnis (Inspiration:Expiration)
IBW	Ideales Körpergewicht
ILA	Interventional lung assist
MAP	Mittlerer arterieller Druck
mPaw	Mittlerer Atemwegsdruck
MV	Minutenvolumen
NO	Stickstoffmonoxid
OI	Oxygenationsindex
P/F-Index	Oxygenierungsindex (Horowitz-Quotient)
P_aCO₂	Arterieller Kohlendioxidpartialdruck
P_aO₂	Arterieller Sauerstoffpartialdruck
PCWP	Pulmonal kapillärer Verschlussdruck
PEEP	Positiver endexpiratorischer Druck
PiCCO	Pulse Contour Cardiac Output; Pulskontur-Herzeitvolumen
Pplat	Plateaudruck
PTT	Partielle Thromboplastinzeit
SHT	Schädelhirntrauma
SIRS	Systemic inflammatory response syndrome
SpO₂	Periphere Sauerstoffsättigung
Sweep	Gasfluss über die Gasaustauschermembran
TV	Tidalvolumen
va-ECMO	Venoarterielle ECMO-Kanülierung
VILI	Ventilator-induced lung injury
vv-ECMO	Venovenöse ECMO-Kanülierung

1 Einleitung

1.1 Das akute Lungenversagen

1.1.1 Historische Entwicklung

Das *acute respiratory distress syndrome* (ARDS) fand erstmalig seine Beschreibung 1821 in der „Treatise on diseases of the chest“ durch Laennec in einer Abhandlung über das „idiopathische Anasarca“ der Lunge bzw. das pulmonale Ödem ohne Vorliegen eines Herzversagens [1]. Bereits 1967 begriffen Ashbaugh *et al.* das ARDS als eine uniforme Reaktion der Lunge auf unterschiedlichste Ereignisse mit Beeinträchtigung der Oxygenierungs- und Decarboxylierungsfunktion [2]. Dieses pathophysiologische Prinzip hat bis heute Bestand und wurde stetig weiterentwickelt. Murray *et al.* klassifizierten das im Deutschen als akutes Lungenversagen bezeichnete ARDS erstmalig 1988 in verschiedene Schweregrade anhand des sogenannten *Lung injury-Score* [3]. Dieser beinhaltete den Grad des eingestellten positiven endexpiratorischen Druckes (*positive end-expiratory pressure*, PEEP), den Quotienten aus arteriellem Sauerstoffpartialdruck und inspiratorischer Sauerstofffraktion (P/F-Index), die statische Compliance der Lunge, sowie röntgenologisch nachgewiesene bipulmonale Infiltrate.

Zur besseren Vergleichbarkeit klinischer Studien definierte das Amerikanisch-Europäische Konsensus-Konferenz-Komitee das akute Lungenversagen 1994 neu. Vorausgesetzt wurde nun zusätzlich zu den bilateralen Infiltraten in der Röntgen-Thoraxaufnahme eine akut beginnende Symptomatik. Eine kardiale Ursache sowie eine Volumenüberladung (*fluid lung*) sollten *per definitionem* mittels des gemessenen pulmonalen Kapillardrucks (PCWP<18 mmHg) oder echokardiographisch ausgeschlossen werden [4].

In Abhängigkeit von der Höhe des P/F-Index, ungeachtet eines eingestellten PEEP, wurden zwei Schweregrade definiert: Bei einem P/F-Index <300 mmHg sprach man von einem *acute lung injury* (ALI). Hiervon wurde eine noch ausgeprägtere Gasaustauschstörung (P/F-Index <200 mmHg) unterschieden und als akutes Lungenversagen (ARDS) bezeichnet [4].

1.1.2 Heutige Definition des ARDS: Die Berlin Definition

Die letztgenannte Einteilung des akuten Lungenversagens in ALI und ARDS wurde durch die 2012 veröffentlichte *Berlin Definition* abgelöst. Anhand des P/F-Index unter einem minimal geforderten PEEP werden drei Schweregrade der Oxygenierungsstörung unterschieden und auf die Bezeichnung ALI verzichtet. Außerdem wurde der genaue Beginn der Symptomatik definiert. Bildgebende Untersuchungen sowie die ätiologische Abklärung des Lungenödems wurden an aktuelle intensivmedizinische Standards adaptiert und sind in Tabelle 1.1 zusammengefasst [5].

Tabelle 1.1: Die Berlin Definition des akuten Lungenversagens 2012

Beginn	Innerhalb einer Woche nach akutem oder neu aufgetretenem Ereignis bzw. verschlechterten respiratorischen Symptomen		
Bildgebung ¹⁾	Bilaterale Verdichtungen, die sich nicht allein durch Erguss, Pneumothorax oder Rundherde erklären lassen		
Ursache des Ödems	Das Lungenversagen ist nicht allein durch eine akute Herzinsuffizienz oder Volumenüberladung erklärbar (bei fehlenden Risikofaktoren ist das Vorliegen eines hydrostatischen Ödems mittels Echokardiographie auszuschließen)		
Oxygenierungsstörung	Mild	Moderat	Schwer
	P/F ²⁾ =201-300 mmHg	P/F ²⁾ =101-200 mmHg	P/F ²⁾ ≤100 mmHg
	PEEP ^{3)/CPAP⁴⁾ ≥5 cmH₂O}	PEEP ^{3)/CPAP⁴⁾ ≥5 cmH₂O}	PEEP ^{3)/CPAP⁴⁾ ≥5 cmH₂O}

¹⁾ Röntgen-Thorax oder CT-Thorax; ²⁾ P_aO₂/F_iO₂-Index, ³⁾ Positiver endexpiratorischer Druck, ⁴⁾ Continuous positive airway pressure

1.1.3 Inzidenz und Mortalität

Die genaue Inzidenz des ARDS ist nicht bekannt. Etwa 4 bis 9% der Patienten auf Intensivstationen sollen betroffen sein, je nach Patientenalter und Studienpopulation [6]. Schätzungsweise entwickeln immerhin 15% der Patienten mit malignen Grunderkrankungen im Verlauf ein akutes Lungenversagen mit intensivmedizinischem Interventionsbedarf [7, 8]. Eine prospektive epidemiologische Untersuchung im Jahr 2005 schätzte die Inzidenz des akuten Lungenversagens bei Erwachsenen in den USA auf 190 600 Fälle/Jahr, assoziiert mit 74 500 Todesfällen pro Jahr [9].

Die Mortalität des ARDS wird weiterhin kontrovers diskutiert. Fünf Beobachtungsstudien, die in den 1980er und 1990er Jahren durchgeführt wurden, postulierten eine Reduktion der ARDS-Mortalität über die Zeit [10-14]. Möglicherweise bedingt durch

einen hohen Anteil an Trauma-Patienten, welchen generell eine günstigere Prognose zugeschrieben wird, und durch die monozentrischen Studiendesigns dieser Untersuchungen. Zambon *et al.* publizierten 2008 eine Metaanalyse aus 72 Studien und beobachteten eine Reduktion der Mortalität im Zeitraum von 1994 bis 2006 [15]. Eine daraufhin 2009 veröffentlichte Metaanalyse konnte dies jedoch nicht bestätigen [16].

Einigkeit besteht allerdings in der Auffassung, dass das akute Lungenversagen trotz der Fortschritte in der Intensivmedizin weiterhin eine hohe Mortalität besitzt, die im nicht-selektierten Patientengut 50-60% erreichen kann [16]. Im klinischen Validierungssatz für die Berlin Definition wurde für das milde, moderate und schwere ARDS jeweils eine Mortalität von 27, 32 und 45% angegeben [5].

1.1.4 Ätiologie und Pathophysiologie des ARDS

Das *acute respiratory distress syndrome* stellt eine gleichförmige komplexe Reaktion der Lunge auf eine Vielzahl unterschiedlicher ätiologischer Faktoren dar, die die Lunge primär (pulmonales ARDS) oder sekundär (extrapulmonales ARDS) schädigen. Zu den häufigsten direkten Lungenaffektionen zählen Pneumonie und Aspiration sauren Mageninhales. Seltener Ursachen sind Lungenkontusionen, Fettembolien, Beinahe-Ertrinken, Inhalationstrauma, sowie Reperfusions-Syndrom nach Lungentransplantation oder pulmonaler Embolektomie. Nach Ware *et al.* wird das ARDS jedoch meist durch eine indirekte Schädigung der Lunge im Rahmen einer Sepsis ausgelöst [17].

Der Verlust der Integrität der alveolokapillären Membran, eine unkontrollierte lokale und systemische Inflammationsreaktion, eine Aktivierung des Gerinnungssystems, sowie die intraalveoläre Akkumulation von neutrophilen Granulozyten gelten weiterhin als die zentralen pathophysiologischen Mechanismen (siehe Abbildung 1.1) [17].

Als Folge der erhöhten Permeabilität im Bereich der endothelialen Membran entsteht ein proteinreiches intraalveoläres Ödem mit Inaktivierung der *Surfactant*-Proteine. Der Kollaps von Alveolen resultiert in einer ausgedehnten Atelektasenbildung, einer Entstehung eines Rechts-Links-Shunts mit konsekutiver Hypoxämie, sowie in einer Störung des Ventilations-Perfusions-Verhältnisses. Gattinoni konnte zeigen, dass vor allem abhängige Körperpartien betroffen sind. Anhand computertomographischer Analysen unterschied er gesunde Lungenbereiche mit normaler Compliance (*healthy zone*) von atelektatischen Bezirken, die durch geeignete Beatmungseinstellungen rekrutiert wer-

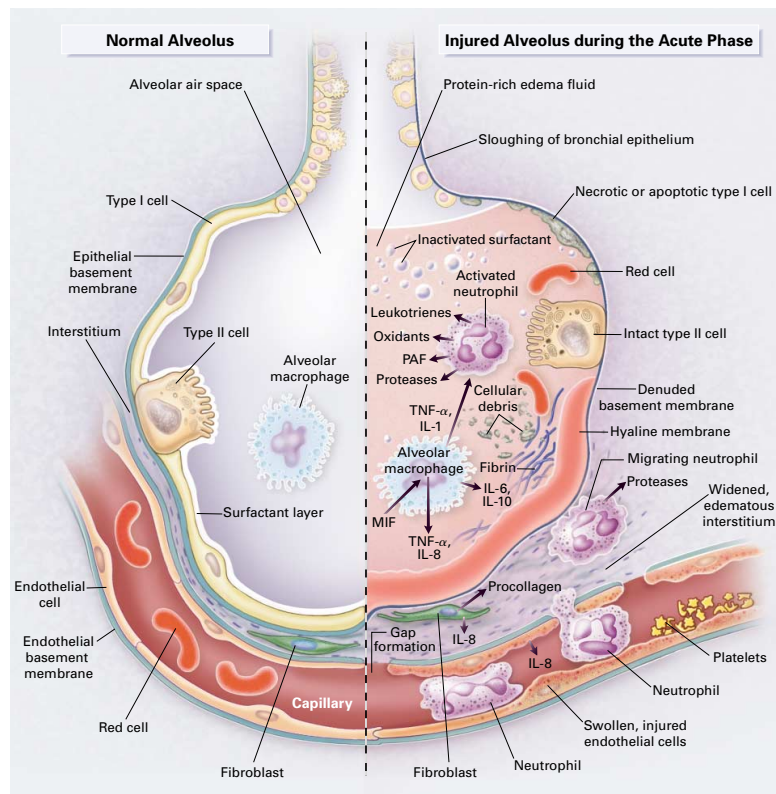


Abbildung 1.1: Pathophysiologie des ARDS nach Ware *et al.*

den können (*recruitable zone*). Als D-Zone (*diseased zone*) bezeichnete er Areale, in denen ein Gasaustausch nicht mehr möglich war. Auch entwickelte er anhand dieser Untersuchungen das Konzept der *baby lung*, womit er auf die starke Reduktion gesunder Lungenareale hinwies, welche die Entwicklung einer geeigneten Beatmungsstrategie unabdingbar machte, und schließlich zu modernen Ventilationsregimen im Sinne der lungenprotektiven Beatmung inklusive des Einsatzes einer extrakorporalen Membranoxygenierung führte [18, 19].

1.2 Lungenprotektive Beatmung

Die Mortalität des ARDS ist weiterhin hoch, und eine erfolgreiche Therapie stellt bis heute eine große Herausforderung in der Intensivmedizin dar.

Lungenprotektive Beatmung - Biotraumahypothese

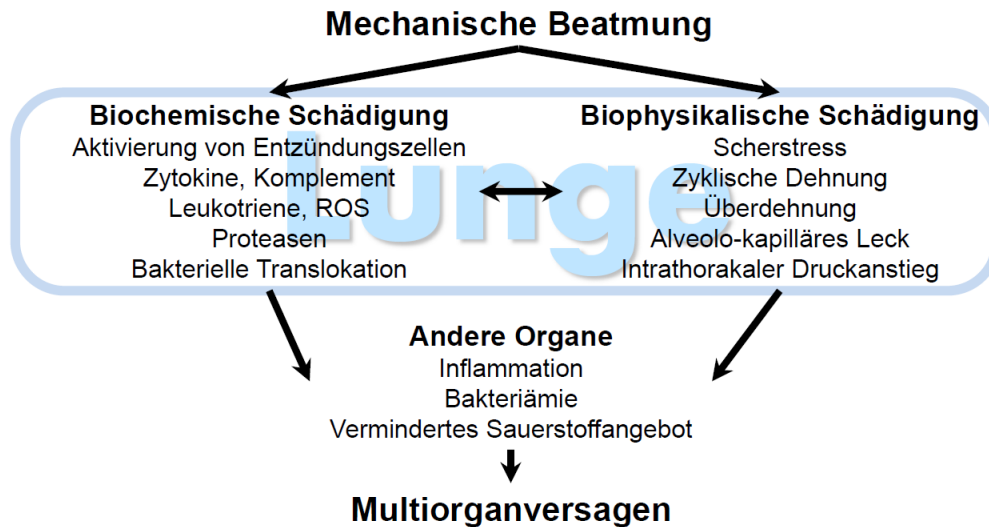


Abbildung 1.2: Auslösung eines Biotrauma als Folge des VILI (*ventilator induced lung injury*) mit Entwicklung eines Multiorganversagens nach Slutsky *et al.*

In der Vergangenheit wurden aggressive Beatmungseinstellungen angewandt, um im akuten Lungenversagen normale Gasaustauschparameter zu erzielen. So wurden in den 1970er Jahren Tidalvolumina von 12-15 ml/(kg ideales Körpergewicht) (TV_{IBW}) bei einem PEEP von 5-10 cmH₂O eingesetzt [21]. Im Vordergrund der Beatmungsregime stand vor allem das Vermeiden hoher und damit toxischer Sauerstoffkonzentrationen. Dazu wurde auf die Einstellung eines hohen PEEP aufgrund der daraus resultierenden hämodynamischen Beeinträchtigung verzichtet. In den folgenden Jahrzehnten zeigten tierexperimentelle Daten, dass eine mechanische Beatmung *per se* schädigend ist. Dies wird heute unter der allgemein akzeptierten Bezeichnung des *ventilator induced lung injury* (VILI) und dessen konsekutiver Freisetzung proinflammatorischer Mediatoren (Biotrauma) zusammengefasst [20, 22], die bei fehlender Kontrolle der Inflammation ein Multiorganversagen mit letalem Ausgang verursachen können. Dies ist im Überblick in Abbildung 1.2 dargestellt. Hieran wurde das Konzept der lungenprotektiven Beatmung adaptiert.

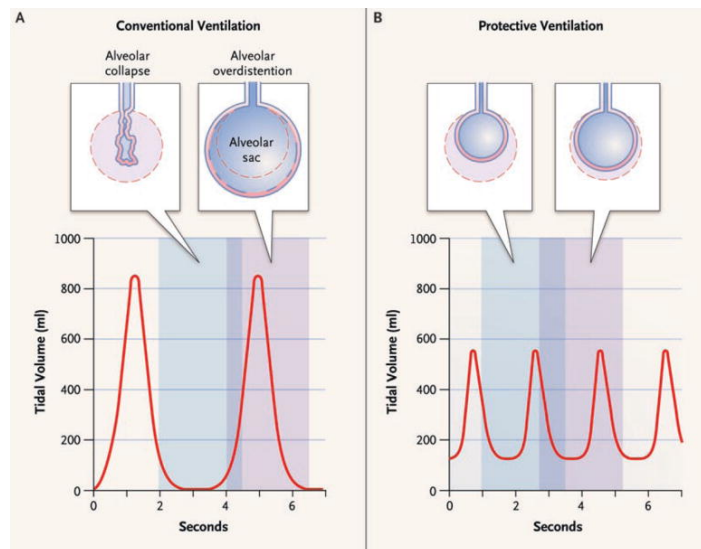


Abbildung 1.3: Vorteile einer lungenprotektiven Beatmung nach Malhotra *et al.*

Schon Hickling *et al.* zeigten 1990, dass eine Zurücknahme der Beatmungseinstellungen ungeachtet eines Anstiegs der CO₂-Retentionsparameter im Sinne einer permissiven Hyperkapnie möglich ist [24]. Es konnte dazu gezeigt werden, dass hohe Beatmungsdrücke zu einer Parenchymschädigung der Lunge führen (Barotrauma) [25-27], sodass heute eine Begrenzung des Inspirationsdruckes auf <30 cmH₂O unter druckkontrolliertem Beatmungsmodus als Richtwert akzeptiert ist [28].

Auch die Applikation hoher Tidalvolumina mit endinspiratorischer Überdehnung (Volutrauma) der Alveolen konnte als wesentliche schädigende Komponente identifiziert werden [29]. Darüber hinaus zeigten CT-morphologische Studien, dass die ARDS-Lungen nicht „steif“ sind, sondern sich hauptsächlich durch einen stark verkleinerten ventilierbaren Lungenanteil mit normalen Compliancewerten (*baby lung*) auszeichnen [18].

Folglich scheint eine entsprechende Reduktion der Tidalvolumina zur Vermeidung eines Volutrauma essentiell. Eine im Jahr 2000 durchgeführte prospektive randomisierte Studie erzielte durch Reduktion des Tidalvolumens auf 6 ml/kg_{IBW} und die Begrenzung der Plateaudrücke (P_{plat}) auf 30 cmH₂O eine signifikante Reduktion der Mortalität [28]. Seitdem gilt dies als zentraler Bestandteil moderner Beatmungsregime (siehe Abbildung 1.3). Dazu konnten Terragni *et al.* 2006 anhand von CT-Analysen zeigen, dass eine weitere Reduktion der Tidalvolumina auf <6 ml/kg_{IBW} bei Patienten mit kleineren normal belüfteten Lungenanteilen den beatmungsassoziierten Schaden vermindert [30].

Bezüglich der Einstellung eines optimalen PEEP-Wertes in der ARDS-Therapie gibt es bis heute keine klaren Empfehlungen. Rationale für die Applikation hoher PEEP-Werte ist die Reduktion des sogenannten Atelektraumas. Dies bezeichnet die Entstehung von endexpiratorischen Scherkräften zwischen kollabierten und eröffneten Lungenkompartimenten mit konsekutiver Generierung eines biophysikalischen Traumas [31]. An Tiermodellen konnte durch Applikation höherer PEEP-Werte (10-15 cmH₂O) die Entstehung eines VILI positiv beeinflusst werden [22, 25]. Hier besteht jedoch eine Diskrepanz zwischen tierexperimentellen Daten und Ergebnissen aus klinischen Studien, in denen bisher kein Überlebensvorteil für die Anwendung hoher PEEP-Werte belegt werden konnte. Andererseits ergab sich hierdurch auch keine erhöhte Mortalität, so dass die Anwendung hoher positiver endexpiratorischer Drücke in der ARDS-Therapie bisher nicht als schädigend gilt. Dazu zeigten Subgruppenanalysen, dass Patienten mit schwerem ARDS möglicherweise aufgrund des erhöhten Rekrutierungspotentials von einem hohen PEEP profitieren [32-36].

Eine weitere Möglichkeit der Beatmung besteht in der Hochfrequenzoszillationsventilation (HFOV). Vorteilhaft bezüglich der Entstehung eines VILI ist hier die Sicherstellung des Gasaustausches durch sehr kleine Atemhubvolumina. Zwei kürzlich publizierte Studien hierzu konnten jedoch keine Überlegenheit dieser Ventilationsform gegenüber einer konventionellen Beatmung zeigen. Die an 398 Patienten durchgeführte *OSCAR*-Studie ergab keinen signifikanten 30-Tages-Mortalitätsunterschied zwischen der HFOV-Gruppe und der Standardbeatmungsgruppe (41,7% vs. 41,1%) [37]. Die sogenannte *OSCILLATE*-Studie wurde vorzeitig nach Randomisierung von 548 von 1200 geplanten Patienten abgebrochen, da sich in der HFOV-Gruppe eine erhöhte Mortalität gegenüber der Kontrollgruppe abzeichnete (47% vs. 35%; p=0,005) [38].

1.3 Erweiterte und adjuvante Therapiemaßnahmen des ARDS

Neben der invasiven Beatmung und extrakorporalen Membranoxygenierung gibt es weitere unterstützende Maßnahmen in der ARDS Therapie.

1.3.1 Lagerungstherapie

Durchgesetzt hat sich im schweren akuten Lungenversagen vor allem die Lagerungstherapie im Sinne einer Bauch- oder 135°-Lagerung. Eine von 2004 bis 2008 an 348 Patienten durchgeführte multizentrische randomisiert-kontrollierte Studie zeigte zu-

nächst keinen Überlebensvorteil für die Anwendung der Bauchlagerung, weder im moderaten, noch im schweren ARDS [39]. Eine von Sud *et al.* veröffentlichte Metaanalyse von 10 Studien ergab eine signifikante Reduktion der Mortalität durch Anwendung der Bauchlagerung bei Patienten mit schwerem ARDS (P/F-Index <100 mmHg) [40]. Die *PROSEVA*-Studie konnte dies erstmals für die frühe intermittierende Bauchlagerung bei Patienten mit ARDS (P/F-Index <150 mmHg) in einer einzelnen randomisierten Studie belegen [41]. Somit gibt es eine gute Evidenz, eine Bauchlagerungstherapie zumindest bei Patienten mit schwerem ARDS anzuwenden. Dass eine Lagerungstherapie in Kombination mit einem extrakorporalen Verfahren möglich und sinnvoll sein kann, zeigten bisher mehrere Fallberichte [42, 43] und sollte Gegenstand weiterer Untersuchungen sein.

1.3.2 Unterstützende medikamentöse Ansätze in der ARDS-Therapie

Neben der kausalen Behandlung der ARDS auslösenden Grunderkrankung gibt es bisher keine spezifische pharmakologische Therapie für das ARDS. Als grundlegende supportive Maßnahme sollte eine restriktive Volumentherapie angewandt werden, da eine positive Flüssigkeitsbilanz mit einer erhöhten Mortalität assoziiert zu sein scheint [44]. Dazu zeigte eine 2006 durchgeführte großangelegte randomisiert-kontrollierte Studie, dass eine konservative Volumentherapie einer liberalen überlegen ist [45]. So wird bei fehlendem Nachweis einer Gewebehypoperfusion eine negative Volumenbilanz empfohlen [46].

Weitverbreitet ist auch der Einsatz von inhalativen vasodilatierenden Substanzen, die durch Reduktion des Ventilation/Perfusion-Missverhältnisses die Oxygenierung verbessern. Eine Mortalitätsreduktion konnte hierdurch jedoch laut aktueller Datenlage nicht erreicht werden, sodass deren routinemäßiger Einsatz im akuten Lungenversagen bisher nicht empfohlen wird [47-49].

Ein vielbeachteter Ansatzpunkt liegt in der Gabe von Kortikosteroiden, deren Nutzen tierexperimentell v.a. in der Frühphase des ARDS gezeigt werden konnte [50]. In klinischen Studien ergab sich hierdurch bisher kein klarer Überlebensvorteil für Patienten mit schwerem Lungenversagen [51]. Allerdings bestehen Hinweise auf eine verbesserte pulmonale und extrapulmonale Organfunktion und eine Verkürzung der Beatmungsdauer und des Intensivaufenthaltes [52].

Die Substitution von Surfactant, dessen Dysfunktion Teil der Pathogenese der ARDS-Entstehung ist, scheint sich positiv auf die Oxygenierung eines Patienten im akuten Lungenversagen auszuwirken, jedoch nicht auf die Mortalität, und wird derzeit nicht empfohlen [53, 54]. Auch der Einsatz von β -2-Agonisten, denen positive Effekte auf die pulmonale Ödemreduktion zugeschrieben werden, hat sich im klinischen Einsatz nicht bestätigt [55, 56]. Vielversprechende Daten liegen für den Einsatz von ACE-Inhibitoren, Stammzellen und der Gentherapie vor, von denen man sich zukünftig gezielte Therapieansätze verspricht [57].

1.4 Extrakorporale Verfahren in der erweiterten Therapie des ARDS

Der erste erfolgreiche Einsatz einer Therapie mittels extrakorporaler Membranoxygenierung (*extracorporeal membrane oxygenation*, ECMO) im akuten posttraumatischen Lungenversagen nach Kanülierung von Femoralarterie und -vene wurde 1971 von Hill *et al.* im *New England Journal of Medicine* berichtet [58].

Verschiedene Formen des extrakorporalen *life support* sind möglich. Alle haben jedoch das Ziel, einen adäquaten Gasaustausch zu sichern und gleichzeitig durch Reduktion der Beatmungsinvasivität die ventilatorassoziierte Schädigung der Lunge zu minimieren. Grundsätzlich kann zwischen pumpengetriebenen und pumpenlosen Systemen des extrakorporalen Gasaustausches unterschieden werden, die im Folgenden erläutert werden sollen.

1.4.1 PECLA/ILA (Pumpless extracorporeal lung assist/Interventional lung assist)

Zum einen besteht die Möglichkeit, die Lungenfunktion durch einen pumpenlosen extrakorporalen Kreislauf zu unterstützen, indem ein peripherer arteriovenöser Shunt durch Kanülierung der Leistengefäße mit zwischengeschaltetem Oxygenator angelegt wird.

Mit den heute zur Verfügung stehenden *low-resistance*-Oxygenatoren ist die arteriovenöse Druckdifferenz des Patienten als treibende Kraft des Kreislaufes ausreichend, wodurch Blutflüsse von 1,0-1,5 l/min entstehen. Aufgrund der guten Löslichkeit des Kohlendioxid und dessen relativ linearer Dissoziationskurve kann hier eine CO₂-Elimination durch Steigerung des Frischgas-Flusses (*Sweep*-Fluss) über den Oxygenator von bis zu 50% erreicht werden. Die Oxygenierungsleistung des extrakorporalen Kreis-

laufes, welche primär über die Höhe des Blutflusses reguliert wird, ist jedoch mit obengenannten Blutflussraten begrenzt und erreicht nur bis zu 10%. Folglich beschränkt sich der Einsatz des pumpenlosen Lungenersatzes auf die partielle respiratorische Insuffizienz mit isolierter Hyperkapnie bei gleichzeitig vorliegender milder Hypoxämie. Vorteilhaft ist die fehlende pumpenassoziierte Hämolyse. Allerdings ist eine stabile Herz-Kreislauf-Funktion zwingend erforderlich. Dazu muss durch die arterielle Gefäßpunktion ein erhöhtes Risiko an Extremitätenischämien und arteriellen Thrombembolien in Kauf genommen werden [59-61].

1.4.2 Venovenöse und venoarterielle ECMO (vv-/va-ECMO)

Im Gegensatz zu den pumpenlosen Systemen kann die pumpengetriebene extrakorporale Zirkulation die Lungenfunktion weitestgehend oder gar komplett ersetzen. Grundsätzlich wird die venovenöse und die venoarterielle ECMO unterschieden (siehe Abbildung 1.4).

Bei stabiler Kreislauffunktion gilt die vv-ECMO als Therapie der ersten Wahl in der *Rescue*-Therapie des akuten Lungenversagens. Hierbei erfolgt die Blutentnahme über die Vena cava via Kanülierung einer Femoralvene. Nach Passage des zwischengeschalteten Oxygenators wird das oxygenierte und decarboxylierte Blut über eine Kanüle in der rechten Jugularvene direkt in den rechten Vorhof zurückgeführt. Die Kanülierungen erfolgen in aller Regel nach perkutaner Punktion in Seldinger-Technik. Je nach Art der Antriebseinheit, Oxygenator und Kanülengrößen werden Blutflüsse von etwa 1,5-5 l/min erreicht. In Abhängigkeit des totalen kardialen Outputs sowie von der Rezirkulation zwischen ab- und zuführendem Schenkel, wird eine effektive Decarboxylierung bei Blutflüssen von 10-15 ml/kg*min erreicht. Für eine ausreichende Oxygenierung sind Flüsse von 50-60 ml/kg*min nötig. Als vorteilhaft erweist sich hier die gute Oxygenierungskapazität und CO₂-Elimination ohne die Gefahren einer arteriellen Punktion. Jedoch ist eine stabile Herz-Kreislaufsituation zwingend erforderlich.

Ist diese Voraussetzung nicht gegeben, wie beispielsweise im refraktären Schock oder akuten Herzversagen, kann ein venoarterielles ECMO-System implantiert werden. Hierbei erfolgt die Blutentnahme für die extrakorporale Zirkulation analog zur vv-ECMO. Rückgeführt wird das oxygenierte Blut allerdings über die Arteria femoralis im Sinne einer retrograden Perfusion der Aorta. Verglichen mit der vv-ECMO entsteht hierdurch ein höheres Risiko an Komplikationen durch mögliche systemische Throm-

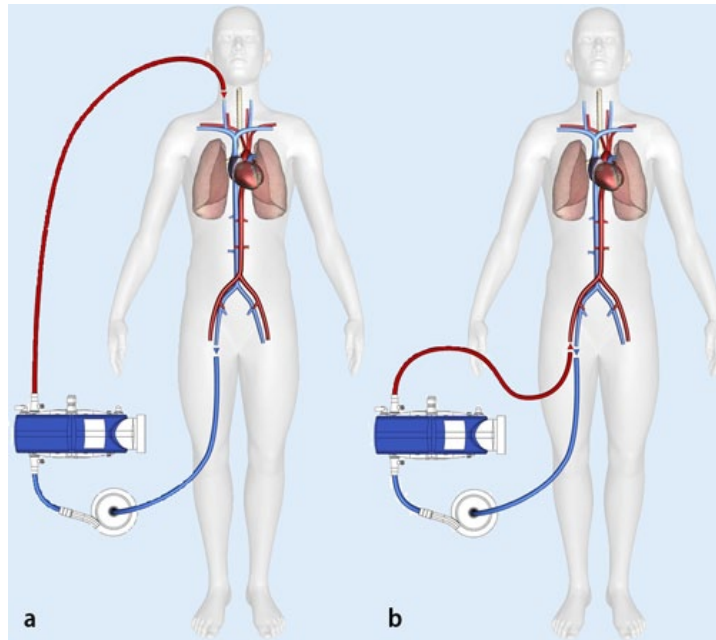


Abbildung 1.4: Extrakorporale Verfahren.

bembolien, Extremitätenischämien, eine erhöhte linksventrikuläre Wandspannung, sowie durch eine Maldistribution des oxygenierten Blutes, da abhängig von der noch erhaltenen kardialen Funktion proximale aortale Abgänge durch schlecht oxygeniertes pulmonales Blut versorgt werden [59, 61-64].

Seit kurzer Zeit stehen auch Doppellumenkanülen für die vv-ECMO zur Verfügung. Hier erfolgt die Anlage der ECMO durch Punktion der V. jugularis interna. Folglich ist nur die Kanülierung einer Vene nötig. Vorteilhaft ist die einfachere Mobilisierung des gegebenenfalls extubierten Patienten. Diese Doppellumenkanülen kommen insbesondere auch in der Langzeitunterstützung von Patienten zur Anwendung, die für eine Lungentransplantation vorgesehen sind. Ein Beispiel für die Anwendung einer venovenösen ECMO-Therapie inklusive Rotorest®-Bett zeigt die Abbildung 1.5.

1.4.3 Systemkomponenten der ECMO

Neben dem Schlauchsystem, einem Blasendetektor und einer Wärmeeinheit bestehen ECMO-Systeme im Wesentlichen aus zwei Komponenten: der Antriebseinheit und dem Oxygenator (siehe Abbildung 1.6). Diese wurden in Anlehnung an die seit 1953 entwickelten Herz-Lungen-Maschinen stetig weiterentwickelt und zeichnen sich heute durch ihre einfache Handhabung und hohe Sicherheit aus.

Bezüglich der Oxygenierungs- und Decarboxylierungsfunktion fand der Wechsel von Bubble-Oxygenatoren, bei denen der Gasaustausch an der Oberfläche ins Blut einge-

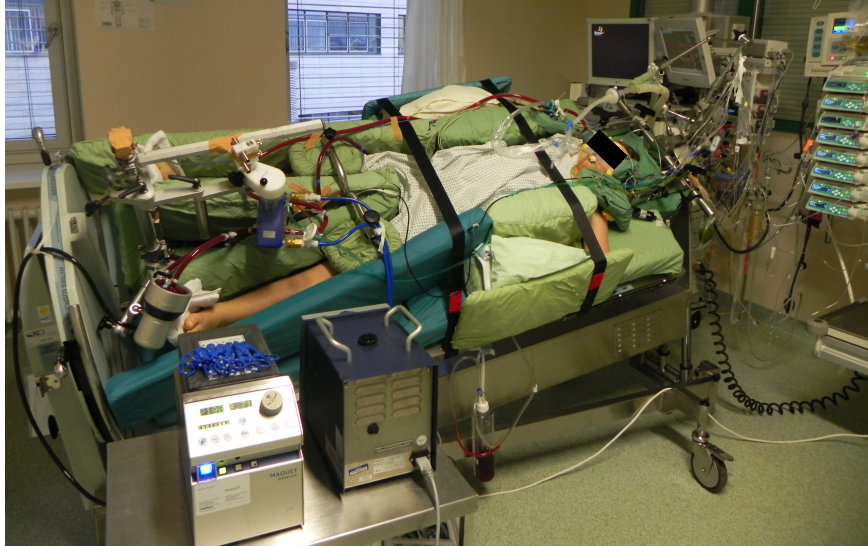


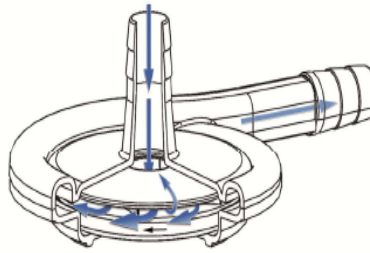
Abbildung 1.5: Venovenöse ECMO auf der anästhesiologischen Intensivstation des Universitätsklinikums Würzburg

perter Gasbläschen abläuft, hin zu Membranoxygenatoren statt, welche dem physiologischen Prinzip der Lunge gleichkommen. Zunächst wurden meist aus Silikon bestehende Kapillarmembranoxygenatoren verwendet. Hier findet der Gasaustausch durch freie Diffusion entlang von Poren einer mikroporösen Membran statt. Aufgrund des geringen Porendurchmessers erfolgt keine Ultrafiltration des Blutes. Die Weiterentwicklung führte schließlich zum Einsatz semipermeabler Membranen, die mit einer Polymethylpentenschicht überzogen sind, und einen noch höheren Gasaustauschkoeffizienten aufweisen. Gleichzeitig wird hierdurch die Entstehung einer Hydrophilisierung des Oxygenators durch Partikelablagerung im Sinne einer Plasmaleckage verhindert, sodass eine Langzeitanwendung ermöglicht wird.[62]

Als Antriebseinheiten wurden zunächst Rollerpumpen eingesetzt. Diese transportieren das in einem Schlauchsystem eingeschlossene Blut vorwärts, indem rotierende zylindrische Rollen das Schlauchlumen von außen okkludieren, und somit die dort vorhandene Flüssigkeit in einer Richtung vorwärtsbewegen. Heute werden jedoch meist Zentrifugalpumpen verwendet, die das zentral aufgenommene Blut durch Rotation eines Impellers in die Peripherie entlassen, und somit einen Flüssigkeitsstrom erzeugen. Diese Transportform erwies sich bei gleicher Hämodynamik als wesentlich atraumatischer für zelluläre Blutbestandteile. Außerdem besteht bei ausreichendem Vorwärtsdruck eine geringere Sogwirkung mit einer konsekutiven Verminderung von Kavitationsphänomenen, sowie Gas- oder Mikroembolien gegenüber den Rollerpumpen [62].



a) Membranoxygenator



b) Zentrifugalpumpe



c) Tragbares ECMO System

Abbildung 1.6: Systemkomponenten für die extrakorporale Membranoxygenierung.

Eine weitere Errungenschaft brachte die Beschichtung des kompletten Systems mit Heparin oder Phosphorylcholin, wodurch eine Gerinnungsaktivierung effektiv vermindert werden konnte, sodass eine sichere Antikoagulation bei einer PTT (*Partielle Thromboplastinzeit*, PTT) von 50-60 Sekunden gewährleistet ist. Gleichzeitig sinkt das Risiko von Blutungskomplikationen.

Auch die Reduktion der Fremdoberfläche durch Miniaturisierung der Systeme leistete hierzu einen entscheidenden Beitrag. Außerdem entstanden so kompakte Systemeinheiten, die mittlerweile auch den Interhospitaltransport inklusive Helikoptertransport ermöglichen [61, 62].

1.4.4 Extrakorporale Membranoxygenierung und klinische Evidenz

Bereits 1996 fielen in der Pädiatrie Studien über den Einsatz der ECMO im akuten Lungenversagen positiv aus [65, 66]. Bei Erwachsenen konnte für diese Methode bisher kein Überlebensvorteil gezeigt werden, obwohl die Möglichkeit der wesentlich schonenderen Beatmung bis hin zur sogenannten „lung-rest“- Einstellung gegenüber einer konventionellen Beatmungstherapie zumindest theoretisch als das überlegene Therapiekonzept erscheint.

Es liegen nur wenige Daten aus randomisiert-kontrollierten Studien vor, da deren Durchführung aufgrund der wenig etablierten Methodik bisher mit großem Aufwand verbunden war. Außerdem ist ein aussagekräftiges Studiendesign mit einer strikten Trennung von Kontroll- und Interventionsgruppe ohne Cross-Over in den ECMO-Arm bei Therapieversagen in der konventionell beatmeten Kontrollgruppe ethisch problematisch, da eine potentiell lebensrettende Maßnahme vorenthalten werden müsste.

Eine erste 1979 veröffentlichte multizentrische, kontrolliert-randomisierte Studie an 42 Patienten ergab Überlebensraten von weniger als 10% [67], wodurch der ECMO-Therapie weiterhin der Stellenwert einer *Rescue*-Therapiemaßnahme zugeschrieben wurde. Rückblickend erklärt sich die hohe Mortalität vor allem durch die hohe Rate an lebensbedrohlichen Blutungen aufgrund der damals noch notwendigen Vollheparinierung und des in dieser Studie ausschließlich angewandten risikoreicheren venoarteriellen-Kanülierungsmodus. Dazu fand keine Reduktion der Beatmungsinvasivität statt, welche heute das wesentliche Prinzip der ECMO-Therapie darstellt [68, 69].

Im Zuge der kontinuierlichen technischen Verbesserungen der ECMO-Systeme und mit der Erkenntnis neuer mortalitätssenkender Ventilationsstrategien wurden fortlaufend Observationsstudien mit Überlebensraten von 50-60% publiziert [70-74]. Nennenswert ist hier die Erhebung von Bartlett *et al.*, welche 255 Patienten über den Zeitraum von 1989-2004 beinhaltet und Überlebensraten von 52% berichtet [75]. Erneut hohes Interesse an extrakorporalen Unterstützungsverfahren im akuten Lungenversagen kam im Rahmen der H1N1-Epidemie 2009 auf, als Davies *et al.* in einer retrospektiven Analyse an 68 Patienten Überlebensraten von 71% berichteten [76].

In den Jahren 2001-2006 wurde eine randomisiert-kontrollierte Studie zur Evaluation der ECMO-Therapie im akuten Lungenversagen durchgeführt, die den heutigen intensivmedizinischen Standards entspricht (CESAR-Studie). Hier zeigte sich erstmalig eine geringere Mortalität für die ECMO-Gruppe gegenüber einer konventionell behandelten Kontrollgruppe in der Behandlung des schweren akuten Lungenversagens (37% versus 53%, $p=0,03$) [77]. Eine klare Empfehlung zugunsten der ECMO-Therapie ergab sich jedoch trotz kontrolliert-randomisiertem Studiendesign nicht, da der Therapievorteil nicht allein auf die ECMO an sich zurückgeführt werden konnte. Stark kritisiert wurde zunächst, dass für den Kontrollarm kein standardisiertes Beatmungsschema festgelegt war, sodass die konventionelle Therapie möglicherweise nicht zu allen Zeitpunkten einer lungenprotektiven Beatmung entsprach. Dazu benötigten 22 Patienten der ECMO-Gruppe letztendlich keine ECMO-Therapie, sondern besserten sich unter konventioneller Therapie. Die Gesamtauswertung fiel jedoch im Rahmen der „*intention to treat*“-Analyse zugunsten des ECMO-Armes aus. Abschließend kann gesagt werden, dass möglicherweise die Verlegung in ein hochspezialisiertes Zentrum bei schwerem ARDS mit einem besseren Outcome assoziiert ist, da die ECMO-Therapie monozent-

risch durchgeführt wurde, während die Patienten der Kontrollgruppe zwecks Durchführbarkeit der Studie in peripheren Krankenhäusern verblieben und dort behandelt wurden [68, 69].

Neue Erkenntnisse zum klinischen Einsatz der extrakorporalen Membranoxygenierung im akuten Lungenversagen werden von der 2011 initiierten internationalen, multizentrischen, randomisiert-kontrollierten *EOLIA*-Studie erwartet. Hier soll die Überlegenheit einer frühen ECMO-Implantation, d.h. ggf. auch vor dem Verlegungszeitpunkt in ein spezialisiertes Zentrum, gegenüber einer einheitlichen konventionellen Beatmungstherapie evaluiert werden. Im Gegensatz zur *CESAR*-Studie soll hier jeder Patient der ECMO-Gruppe eine ECMO-Therapie erhalten und entsprechend in der statistischen Auswertung berücksichtigt werden [78]. Einen zusammenfassenden Überblick über die bisherige Evidenz der ECMO-Therapie im akuten Lungenversagen des Erwachsenen gibt Tabelle 1.2.

1.4.5 Aktuelle Empfehlungen für den klinischen Einsatz der ECMO-Therapie

Somit wird die ECMO-Therapie im akuten Lungenversagen des Erwachsenen derzeit gemäß der *Extracorporeal life support organization* (ELSO) nur empfohlen, wenn eine Mortalität über 50% zu erwarten ist, d.h. kann eingesetzt werden wenn der P/F-Index bei einer $F_iO_2 > 90\%$ unter 150 mmHg sinkt bzw. soll eingesetzt werden wenn der P/F-Index bei einer $F_iO_2 > 90\%$ unter 80 mmHg fällt, und gleichzeitig ein Murray-Score von 3 bis 4 vorliegt. Absolute Kontraindikationen für eine ECMO-Therapie werden laut ELSO keine genannt. Als relative Kontraindikationen werden jedoch Erkrankungen angegeben, die nachweislich mit einem schlechteren Outcome einhergehen. Dazu gehören eine stattgehabte mechanische Beatmung über mehr als 7 Tage, eine klinisch relevante Immunsuppression sowie eine vorangegangene intrazerebrale Blutung [79].

Tabelle 1.2: Übersicht über den Einsatz der Extrakorporalen Membranoxygenierung im akuten Lungenversagen

Studie	Jahr	N	Alter	P/F-Index	LIS ²	Überleben (%)
EOLIA [78]	2011		laufend			
Schmid [80]	2012	176	48 ± 16	77 ± 47	3,4 ± 0,5	56
Davies [76]	2009	68	34,4 (26-43)	56 (48-63)	3,8 (3,5-4,0)	71
Müller [81]	2009	60	53 (21-78)	64 (48-86)	3,6 (3,3-3,8)	45
CESAR [77]	2009	68	39,9 ± 13	75,9 ± 29,5	3,5 ± 0,6	63
ELSO Register [74]	2009	1473	34	nr ¹⁾	nr ¹⁾	50
Beiderlinden [71]	2006	32	42,2 ± 13	63 ± 28	3,8 ± 0,3	47
Hemmila [75]	2004	255	38,4 ± 13,2	55 ± 16	nr ¹⁾	52
Frenckner [82]	2002	38	38 (17-61)	47 (31-65)	3,5 (3,0-4,0)	66
Mols [73]	2000	62	35 ± 11	96 ± 51	3,2 ± 0,4	55
Linden [83]	2000	17	34 (17-59)	46	3.5	76
Peek [84]	1997	50	30,1 ± 10,8	65 ± 37	3,4 ± 0,5	66
Lewandowski [72]	1997	49	31,5 ± 14	67 ± 28	3,4 ± 0,3	55
Morris [85]	1994	21	33 ± 3,1	62,6 ± 4,2	nr ¹⁾	33
Gattinoni [86]	1986	43	26 (2-56)	62	nr ¹⁾	49
Kolla [87]	1997	100	33,9 ± 12,5	55,7 ± 15,9	nr ¹⁾	54
Zapol [67]	1979	42	-	-	-	<10
Michaels[88]	1999	30	26 ± 2,1	56,9 ± 5,4	nr ¹⁾	50%

¹⁾ nicht berichtet, ²⁾ Lung injury score ; Zahlenwert entspricht Mittelwert ± Standardabweichung oder als Median und 25-75% Perzentile

Bezüglich der Beatmungseinstellungen während der extrakorporalen Unterstützung gibt es weiterhin keine klaren evidenzbasierten Daten. Es werden derzeit hohe PEEP-Werte >10 cmH₂O zur Vermeidung weiterer Atelektasenbildung nach ECMO-Initiierung empfohlen. Die Höhe des Tidalvolumens sollte so gewählt werden, dass der daraus resultierende Plateaudruck unter 25 cmH₂O liegt. Die eingestellte F_iO₂ sollte bis zum Erreichen einer arteriellen Sättigung >85% so weit wie möglich reduziert werden. Dazu zeigte die retrospektive Auswertung des ELSO-Registers, dass die Kanülierung im venovenösen Modus als Methode der ersten Wahl in der Behandlung des ARDS gilt [69] [79].

1.5 Ziel und Fragestellung der vorliegenden Studie

Auf der Anästhesiologischen Intensivstation des Universitätsklinikums Würzburg wurde im Jahr 2010 die ECMO Therapie zur Behandlung des ARDS eingeführt. Ziel der vorliegenden Arbeit ist die retrospektive Analyse der ersten 25 mit ECMO behandelten

Patienten, um durch separate Auswertung der überlebenden und nicht-überlebenden Patienten Anhaltspunkte für die Behandlung zukünftiger Patienten zu erhalten. Es sollen folgende Fragestellungen bearbeitet werden:

- *Gibt es Unterschiede in patientenbezogenen Eigenschaften zwischen überlebenden und nicht-überlebenden Patienten vor Beginn der ECMO Therapie?*
- *Gibt es Unterschiede in der Behandlung sowie erhobenen Variablen der intensivmedizinischen Behandlung zwischen überlebenden und nicht-überlebenden Patienten im Verlauf der Behandlung mit ECMO?*

2 Patienten und Methodik

2.1 Studienbeschreibung

Mit Zustimmung des Ethikkomitees der Julius-Maximilians-Universität Würzburg wurde eine retrospektive pseudonymisierte Analyse zur Generierung von Hypothesen durchgeführt. Das Ziel war die Evaluation eines neuetablierten Verfahrens in der Therapie des schweren akuten Lungenversagens.

Erfasst und ausgewertet wurden alle Patienten, die vom 24.04.2010 bis 27.11.2011 aufgrund eines akuten Lungenversagens auf der Intensivstation der Klinik und Poliklinik für Anästhesiologie des Universitätsklinikums Würzburg mit extrakorporaler Membranoxygenierung behandelt wurden.

2.2 Patientenauswahl

Die Diagnosestellung ARDS erfolgte gemäß den Kriterien der Europäisch-Amerikanischen Konsensus Konferenz von 1994 [4]. Hiernach wurde ein ARDS diagnostiziert, wenn ein akuter Beginn der Symptomatik vorlag, der P/F-Index unter 200 mmHg gesunken war, bilaterale Infiltrate im Röntgen-Thorax nachweisbar waren und eine kardiale Dysfunktion mittels transösophagealer Echokardiographie ausgeschlossen werden konnte.

2.3 Gruppeneinteilung

Aufgrund der Tatsache, dass die zu untersuchende Intervention im erhobenen Zeitraum als lebensrettende Maßnahme eingesetzt wurde und als *Rescue*-Therapie gilt, erfolgte die Einteilung der Gruppen nach Überleben.

2.4 Vorgehen und Therapie bei hypoxämischen Patienten

Zur Therapie hypoxämischer Patienten im Rahmen des ARDS wurde nach einem modifizierten Algorithmus nach *Deja et al.* vorgegangen [89] (siehe Abbildung 2.1).

2.4.1 Konservativer Behandlungsversuch und klinikinterner ARDS-Algorithmus

Initial wurden computertomografische und röntgenologische Aufnahmen der Lunge vorgenommen, um Atelektasenbildung und strukturelle Veränderungen der Lunge einschätzen zu können.

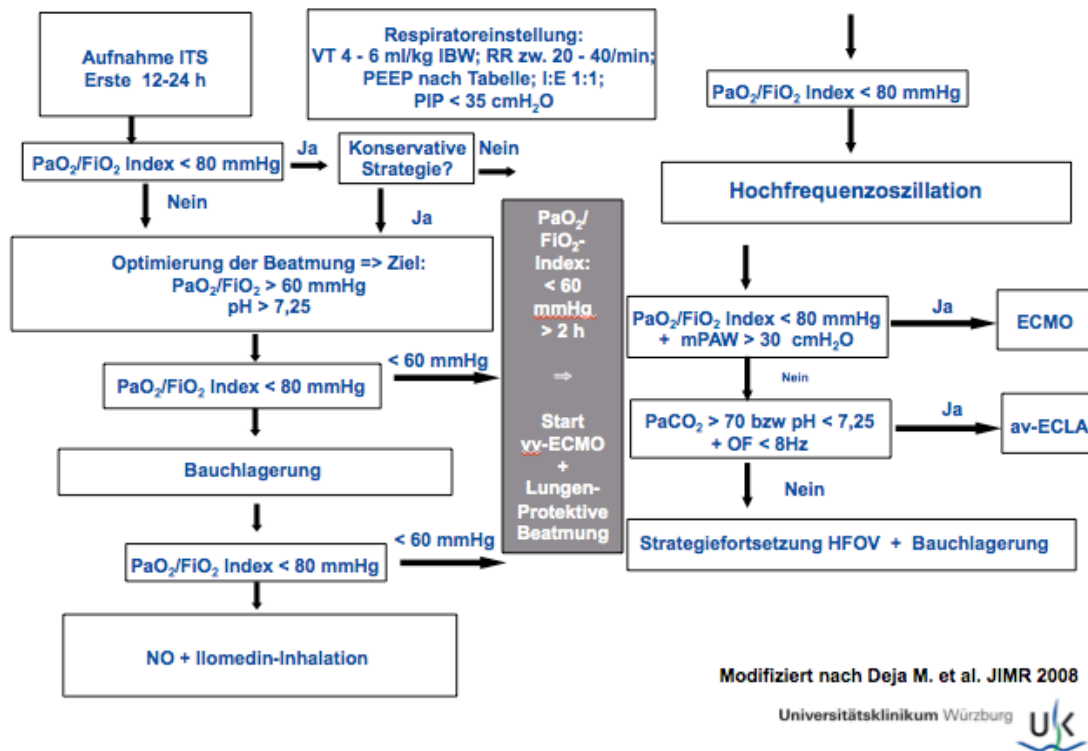


Abbildung 2.1: Der klinikinterne Algorithmus modifiziert nach Deja M. *et al.*

Nach Übernahme erfolgte zunächst ein konservativer Behandlungsversuch mit Optimierung der Beatmungseinstellungen unter den Vorgaben einer lungenprotektiven Beatmung. Unter einem in der Regel druckkontrollierten Beatmungsmodus wurde bei einem Atemzeitverhältnis (I:E) von 1:1 der Plateaudruck auf 30 cmH₂O bzw. der maximale Inspirationsdruck auf 35 cmH₂O begrenzt, wobei ein Tidalvolumen von 4-6 ml/kg_{IBW} angestrebt wurde. Ein P/F-Index ≥ 60 mmHg sollte erreicht werden. Falls möglich, wurde eine negative Flüssigkeitsbilanzierung angestrebt.

Für eine ausreichende CO₂-Elimination wurden Atemfrequenzen von 20-40/min zugelassen, während unter dem Prinzip der permissiven Hyperkapnie ein pH-Abfall auf Werte von 7,25 toleriert wurde. Die Einstellung eines optimalen PEEP erfolgte anhand der ARDS-Network Tabelle [32]. Gegebenenfalls wurden weitere Untersuchungen und Maßnahmen durchgeführt, um eine vollständige Ursachenabklärung und die bestmögliche Therapie der zugrundeliegenden Erkrankung zu erreichen. Bei fortbestehender schwerer Hypoxämie (P/F < 80 mmHg) bestand die Möglichkeit durch kinetische Therapien (Bauchlage, 135°-Lagerung, Rotorest®-Bett) das Ventilations-Perfusionsverhältnis der Lunge zu optimieren. Außerdem standen die Stickstoffmonoxid- oder Ilomedin-inhalation zur Verfügung.

Besserte sich der Gasaustausch nicht, konnte zusätzlich oder initial bei Oxygenierungsversagen ($F_iO_2 > 0,7 + PEEP > 14 \text{ cmH}_2\text{O}$) oder Ventilationsversagen ($pH < 7,25 + VT 6 \text{ ml/kg}_{IBW} + P_{plat} > 30 \text{ cmH}_2\text{O}$) der Einsatz einer Hochfrequenzoszillations-Beatmung (HFOV) erwogen werden. Unter Berücksichtigung des Säure-Basen-Haushaltes ($pH < 7,25$) konnte diese mit einer pumpenlosen extrakorporalen Lungenassistentz kombiniert werden.

Die Indikation zur Implantation einer ECMO ergab sich als *fast entry* (innerhalb von 2h), wenn unter den genannten Therapiestrategien eine Besserung des Gasaustausches ausblieb, und der P/F-Index unter 60 mmHg sank. Eine ECMO-Initiierung erfolgte als *slow entry* (innerhalb von 24 Stunden), wenn der Anstieg des P/F-Index über 80 mmHg ausblieb. Außerdem erfolgte eine extrakorporale Unterstützung, wenn dauerhaft von den Vorgaben einer lungenprotektiven Ventilation abgewichen werden musste. Bei der Gefahr einer lebensbedrohlichen Hypoxie war ein ECMO-Anschluss auch unmittelbar ohne Ausschöpfung aller konventionellen Therapiemaßnahmen möglich.

2.4.2 Ausschlusskriterien für eine ECMO-Therapie

Absolute Kontraindikationen für eine ECMO-Therapie bestanden bei Irreversibilität der Grunderkrankung oder einem irreversiblen pulmonalem Krankheitsprozess. Des Weiteren gab es Erkrankungen, die nur bedingt zum Verzicht auf eine ECMO-Anlage führten (relative Kontraindikationen). Alle im genannten Untersuchungszeitraum berücksichtigten absoluten und relativen Kontraindikationen sind in Tabelle 2.1 aufgeführt.

2.4.3 Methode

ECMO-System

Für den extrakorporalen Kreislauf wurde das PLS-Set (*Permanent Life Support*) der Firma Maquet (Hirrlingen, Deutschland) verwendet. Dieses setzt sich aus einer Zentrifugalpumpe (ROTAFLOW Centrifugal Pump) mit magnetischem Lager und einem Oxygenator für die Oxygenierung und CO_2 -Elimination (Quadrox PLSTM Oxygenator) zusammen, dessen Diffusionskapillaren zur Verhinderung einer Plasmaleckage mit einer Polymethylpenten-Schicht überzogen sind. Die Zentrifugalpumpe wird magnetisch angetrieben (ROTAFLOW pump drive, Fa. Maquet).

Tabelle 2.1: Übersicht über die klinikinternen Kontraindikationen für eine ECMO-Therapie.

Kontraindikationen	
Absolute	<ul style="list-style-type: none"> • Nicht-therapierbare oder irreversible Grunderkrankung mit infauster Prognose (Malignom im Endstadium, irreversibler ZNS-Schaden) • Irreversibilität des ARDS
Relative	<ul style="list-style-type: none"> • manifeste Immunsuppression • Kontraindikation für eine therapeutische Antikoagulation (aktive Blutung Disseminierte intravasale Koagulopathie Schädelhirntrauma <72h) • Fortgeschrittenes Lebensalter (>65 Jahre) • Terminale chronische Lungenerkrankung

Über eine an den Wärmetauscher des Oxygenators angeschlossene Wärmeeinheit (HeaterUnit 35, Fa. Maquet) wurde die Körpertemperatur des Patienten in einem Bereich von 33-39°C reguliert. Das komplette System inklusive Kanülen (Biomedicus, Fa. Maquet) war heparinbeschichtet (Bioline®, Fa. Maquet). Dazu zeichnete sich das System durch ein niedriges Primingvolumen aus. Bei Bedarf wurde zusätzlich eine kontinuierliche venovenöse Hämodiafiltration (*continuous venovenous hemodialysis and filtration*, CVVHDF) an den extrakorporalen Kreislauf angeschlossen.

ECMO-Anlage

Die Entscheidung für eine vv- oder va-ECMO erfolgte in Abhängigkeit von der kardialen Situation des Patienten, wobei die vv-ECMO im Sinne einer *Rescue*-Therapie des ARDS als Therapie der ersten Wahl gilt [74].

Bei ausreichender rechts- und linksventrikulärer Funktion wurde eine venovenöse ECMO implantiert. Zur Blutentnahme wurde in die Vena femoralis rechts eine Kanüle durch perkutane Punktion mittels Seldinger-Technik eingebracht. Nach sequentieller Bougierung und Vorschieben der Kanüle bis zur Mündung der Vena cava inferior in den rechten Vorhof erfolgte die sonographische Lagekontrolle. Zur Rückführung des oxygenierten Blutes wurde die Vena jugularis interna ebenfalls mittels Seldinger-Technik punktiert und der zuführende Schenkel vor dem rechten Vorhof an der Mündung der Vena cava superior positioniert. Abschließend wurden Lage und Abstand beider Kanülen am rechten Vorhof kontrolliert, um eine bedeutsame Rezirkulation von

bereits oxygeniertem Blut zu vermeiden. Die Kanülen wurden durch Nähte fixiert. Nach Abschluss der Kanülierung wurden beide Schenkel mit 50 ml NaCl 0,9% und je 500 IE Heparin (unfraktioniert) gespült. Danach erfolgten die Konnektion der Kanülen an das ECMO-System und der Beginn der Zirkulation.

Die Wahl der Kanülengrößen erfolgte nach vorheriger sonografischer Visualisierung der Gefäße. Bei 24 Patienten wurde eine venovenöse ECMO implantiert.

2.4.4 Patientenmanagement unter ECMO

Zielwerte ECMO

Initial wurde mit Blutflüssen (*Flow*) von 3-5 l/min über die Membran begonnen, welche an Körperoberfläche, Kanülengröße und Heparinisierungsgrad angepasst wurden, so dass unter Reduktion der Beatmungsinvasivität dauerhaft eine suffiziente Oxygenierung sichergestellt war ($P_aO_2=60-80$ mmHg). Höhere Pumpenflüsse wurden nach Erfahrungswerten bei septischen oder großen Patienten eingestellt.

Die CO_2 -Elimination wurde durch den Gasfluss über die Membran (*Sweep*) gesteuert. Anfänglich wurden Flüsse von 1 bis 2 l/min eingestellt, und je nach Ausprägung der Hyperkapnie individuell adaptiert, wobei eine Normokapnie des Patienten angestrebt wurde. Besonderes Augenmerk wurde auf eine langsame P_aCO_2 -Senkung gelegt, um durch eine zu rapide CO_2 -Elimination eine zerebrale Vasokonstriktion mit folgender Minderperfusion zu vermeiden, da je nach Ausprägung der Hyperkapnie eine zerebrale Vasodilatation anzunehmen ist.

Die Überwachung des Gasaustausches erfolgte mittels arterieller Blutgasanalysen sowie durch kontinuierliche Messung der arteriellen Sättigung anhand peripherer Puls-oxymetrie. Die invasive und nicht-invasive Blutdruckmessung dienten dem hämodynamischen Monitoring. Pulmonalarterielle Katheter wurden nicht routinemäßig, sondern individuell bei Bedarf eingesetzt. Mit Rücksicht auf die Hämodynamik des Patienten wurde eine negative Bilanzierung angestrebt. Allerdings war ein adäquates Flüssigkeitsvolumen notwendig um ein Ansaugen der venösen Kanüle zu vermeiden.

Beatmungskonzept unter ECMO

Durch Übernahme von Oxygenierung und Decarboxylierung durch den extrakorporalen Kreislauf sollte eine Reduktion der Beatmungsinvasivität erreicht werden. Unter dem

Anspruch einer ultraprotektiven Beatmung erfolgte eine liberale Beatmungseinstellung, wobei die in Tabelle 2.2 aufgeführten Werte als Richtwerte definiert wurden. Um die verbleibende native Lungenfunktion aufrecht zu erhalten, und einer weiteren Atelektasenbildung entgegenzuwirken, wurde der PEEP unter Beachtung von Kontraindikationen (obstruktive Lungenerkrankungen) hoch eingestellt (10-20 cmH₂O).

Bevorzugt wurde mit einem druckkontrolliertem Beatmungsmodus (EVITA 4[®], EVITA XL[®] Dräger Lübeck) ventiliert. Um die Belüftung dorsobasaler Lungenabschnitte zu fördern, wurden so früh wie möglich physiologischere Beatmungsformen, wie die druckunterstützte Continuous airway pressure (CPAP)- oder Spontanatmung, angestrebt. Ebenso wurde in der Regel noch vor Beendigung der ECMO-Therapie eine Tracheostomaanlage durchgeführt. Es erfolgte kein routinemäßiger Einsatz von Muskelrelaxantien oder Steroiden.

Kinetische Therapien

Unter ECMO-Therapie gab es die Möglichkeit zur Weiterführung oder Initiation einer Lagerungstherapie (135°-Lage, Bauchlage oder Rotorest[®]-Bett).

Antikoagulation

Die Antikoagulation wurde an die klinische Situation des Patienten angepasst. Allgemein wurde über einen Heparinperfusor eine PTT von 40-50s bei ausreichenden Antithrombin III-Spiegeln angestrebt. Bei einem niedrigeren Blutfluss über die ECMO wurden vergleichsweise höhere Heparindosen verabreicht. Musste aufgrund eines erhöhten Blutungsrisikos oder einer aktiven Blutung auf eine Antikoagulation verzichtet werden, wurde der Blutfluss über die ECMO erhöht und sobald möglich zumindest wieder eine niedrig dosierte Heparinisierung begonnen. Die Kontrolle der Koagulationsparameter erfolgte regelmäßig.

Pumpe und Oxygenator wurden engmaschig auf Anzeichen von Thrombosierung überprüft, und bei Bedarf ausgetauscht.

Bei auftretenden Blutungen oder unter der Notwendigkeit chirurgischer Eingriffe wurde die Heparingabe reduziert und gegebenenfalls Thrombozyten und Gerinnungsfaktoren substituiert. Im Falle einer Heparin-induzierten Thrombozytopenie Typ II wurde Heparin durch Argatroban (Argatra[®], direkter Thrombininhibitor) substituiert und anhand der beschriebenen PTT-Verlängerung dosiert.

Tabelle 2.2: Erhobene Parameter unter ECMO und klinikinterne Richtwerte.

Parameter	Richtwert unter ECMO
SpO ₂ ¹⁾	88-95%
P _a O ₂ ²⁾	60-80 mmHg
F _i O ₂ ³⁾	0,4-1,0
P _a CO ₂ ⁴⁾	< 45 mmHg
Plateaudruck	≤ 30 cmH ₂ O
Tidalvolumen/Ideales Körpergewicht (IBW)	3-4 ml/kg bzw. < 6 ml/kg
PEEP	10-20 cmH ₂ O
Atemfrequenz	6-8 /min
Atemzeitverhältnis (I:E)	> 1:1
Körpertemperatur	37°C

¹⁾Sauerstoffsättigung, ²⁾arterieller Sauerstoffpartialdruck, ³⁾inspiratorische Sauerstofffraktion, ⁴⁾arterieller Kohlendioxidpartialdruck

Entwöhnung von der ECMO und Entfernung

Zeichnete sich eine erfolgreiche Behandlung der zugrundeliegenden Erkrankung und eine Verbesserung der Lungenfunktion im Sinne steigender Compliance-Werte und eine geringere notwendige F_iO₂ ab, wurde das Oxygenierungs- und Ventilationsvermögen der nativen Lunge durch stufenweise Reduktion der extrakorporalen Unterstützung und schließlich funktionellem Auslassversuch durch Stoppen des Gasflusses evaluiert. Anschließend erfolgten die Dekanülierung und eine äußere Kompression der Einstichstellen. Nach erfolgreichem ECMO-Weaning blieben die Patienten unter kontrollierter oder druckunterstützter Beatmung, bis die Standardkriterien der Intensivstation für einen Spontanatmungsversuch mit anschließender Extubation oder intermittierender Spontanatmung über das Tracheostoma erfüllt waren.

Eine zunächst ausbleibende Verbesserung oder gar Verschlechterung der Lungenfunktion unter ECMO-Therapie war noch kein Grund für die Beendigung der Intervention und damit das Verlassen eines kurativen Therapieziels. Erst bei Entwicklung eines therapierefraktären irreversiblen Krankheitsprozesses mit fehlender Möglichkeit zur Lungentransplantation oder eines fortgeschrittenen Multiorganversagens wurde die ECMO-Therapie im Rahmen der Umstellung auf eine palliative Therapiemaßnahme beendet.

2.5 Datenerhebung

2.5.1 Datenquelle

Die Generierung des Datensatzes erfolgte anhand elektronisch dokumentierter Intensivbehandlungsprotokolle (*CareVue*, Eindhoven, Niederlande) und wurde durch die Auswertung von Patientenakten sowie Einsicht in Dokumente der elektronischen Krankenakte (SAP Deutschland SE & Co. KG, Walldorf, Deutschland) komplettiert.

2.5.2 Datengruppen

Der erhobene Datensatz umfasste 6 Schwerpunkte:

Patientencharakteristik

- *allgemeine Patientendaten*

An allgemeinen Daten wurden Alter und Geschlecht erhoben. Der Körpermassenindex (*body mass index*, BMI) wurde aus erfasster Größe und Gewicht wie folgt berechnet:

$$\text{BMI} = \frac{\text{Gewicht in Kilogramm}}{(\text{Körpergröße in Metern})^2}$$

- *Allgemeine Morbidität/ Scores*

Um untersucherunabhängig die allgemeine Morbidität der Gruppen vergleichen zu können, wurden einmalig bei Eintritt intensivmedizinische Scores erhoben, die sich auf die ersten 24h nach Übernahme beziehen.

Der *APACHE II-Score* umfasst 12 physiologische Variablen (Vitalparameter, Elektrolyte, Nierenfunktion), sowie das Alter, und unterscheidet nichtoperative von postoperativen Patienten (elektiv/ nicht-elektive Operation) [90].

Des Weiteren wurde der *SAPS II-Score* ermittelt, der 11 physiologische Parameter, den GCS-Wert, das Alter, chronische Leiden, sowie die Aufnahmebedingung (geplant/ungeplant; chirurgisch/internistisch) berücksichtigt [91]. Für alle genannten Scores wurde bei Traumapatienten der durch Notfallmediziner vor Narkoseeinleitung dokumentierte, sonst der durch Aufnahmediagnosen vermutete GCS-Wert herangezogen.

Hiermit wurde die erwartete Letalität berechnet. Diese steigt in beiden Scores mit zunehmender Punktzahl.

- *ARDS-spezifische Morbidität*
Zur Vergleichbarkeit der ARDS-spezifischen Morbidität diente der *Lung Injury-Score* nach Murray *et al.* [3]. Dieser beinhaltet die Beurteilung der Erkrankungsschwere anhand des P/F-Index, des Röntgen-Thorax, der Compliance, sowie nach eingestellter PEEP-Höhe.
- *Entstehungsweg des ARDS*
Für jeden Patienten wurde beurteilt, ob das ARDS durch ein indirektes (extrapulmonales) oder direktes Ereignis (pulmonales) ausgelöst worden war.
- *Grunderkrankung*
Zur Beurteilung der Komorbidität wurde jeweils die begleitende Grunderkrankung erhoben.
- *Organversagen*
Zur Beschreibung der Schwere von Organdysfunktionen wurde einmalig innerhalb der ersten 24 Stunden bei Aufnahme der *SOFA-Score* herangezogen [92]. Dieser beurteilt sechs Organsysteme (Herz, Lunge, Gerinnung, Niere, ZNS, Leber), wobei Punktwerte von 0 bis 4 vergeben werden. Als Organversagen gilt ein Wert von 4 Punkten. Auch hier wurde der vermutete GCS-Wert verwendet. Es wurden sowohl die Organsysteme einzeln, als auch der Gesamtwert der Organsysteme ausgewertet.

ECMO

- *Indikationen und Kontraindikationen*
Gemäß der Parameter des in Abschnitt 2.4.1 beschriebenen Algorithmus, sowie anhand der genannten Kontraindikationen in Tabelle 2.1 wurden die Kriterien erfasst, die zur Indikationsstellung der ECMO-Therapie führten.
- *Relevante Vortherapien*
Es wurden ARDS-relevante Maßnahmen vor Übernahme erhoben wie der Einsatz eines *Interventional-Lung-Assist-Verfahrens* und die Anzahl der Tage unter maschineller Beatmung vor ECMO-Anlage.

- *ECMO spezifische Therapie*

Es erfolgte die Berechnung der Zeit zwischen Übernahme und ECMO-Anlage sowie der gesamten ECMO-Dauer. Außerdem wurden Kanülierungsmodi sowie stattgefundene Umkanülierungen berücksichtigt.

Intensivmedizinischer Verlauf

Um Erkenntnisse über die intensivmedizinischen Verläufe zu erlangen, wurden diese anhand von acht aussagekräftigen Zeitpunkten rekonstruiert. Dies beinhaltete zum einen die Ausgangslage der Patienten vor Anlage der ECMO (*Prä-Wert*), die Veränderungen zu einem frühen Zeitpunkt 2 Stunden nach Anschluss an die ECMO-Therapie (*2h-Wert*), sowie Veränderungen vor Interventionsende (*Last-Wert*). Hierbei ist zu beachten, dass das Interventionsende (*Last-Wert*) keinen standardisierten Zeitpunkt darstellt, sondern abhängig von der individuellen Therapiedauer eines Patienten ist.

Zusätzlich wurde der Beobachtungszeitraum der ersten 3 Tage (*24h-, 48h- und 72h-Wert* nach ECMO-Beginn) während ECMO-Therapie ausgewertet. Für Überlebende wurde ein früher Zeitpunkt zwei Stunden nach Dekanülierung (*Post-Wert*) sowie Veränderungen einen Tag danach erfasst (*Post24h-Wert*). Die Daten wurden über eine Schnittstelle des Patientendaten-Management-Systems (*CareVue*) übernommen. Tabelle 2.3 zeigt alle Parameter, die zu den genannten Zeitpunkten ausgewertet wurden.

Ursachen des Interventionsendes, Gesamtliegedauer

Die Ursachen, die zur Beendigung der ECMO-Therapie führten, wurden in die Auswertung mit aufgenommen. Hierunter fielen auch die klinisch gestellten Todesursachen, sowie Verlegungen in andere Zentren. Des Weiteren wurde die Gesamtliegedauer der Patienten auf der Intensivstation Würzburg ermittelt.

Komplikationen

Ausgewertet wurden alle durch Ärzte- und Pflegepersonal dokumentierten technischen und patientenbezogenen Komplikationen sowie deren therapeutische Konsequenz.

Adjuvante Therapien

Die Anwendungshäufigkeit folgender adjuvanter Therapien wurde für den gesamten Aufenthalt auf Intensivstation erfasst. Hierzu gehörten die Hochfrequenzoszillationsbeatmung (HFOV), die Durchführung kinetischer Therapien (Rotorest[®]-Bett, Bauchlage,

Tabelle 2.3: Übersicht über die erhobenen Parameter des intensivmedizinischen Verlaufs.

ECMO-Einstellungen	Beatmungseinstellungen/ Lungenfunktion	Hämodynamik	Blutgasanalyse	Gerinnung
Blutfluss (Flow)	Minutenvolumen	Mittlerer arterieller	P _a O ₂	Heparin
	Plateaudruck	Druck (MAP)	P _a CO ₂	PTT
Gasfluss (Sweep)	PEEP	Noradrenalinbedarf	pH-Wert	
	mPaw	Herzfrequenz	Arterielle	
	TV _{gemessen}		Sättigung	
	Atemzeitverhältnis		Laktat	
	F _i O ₂		P/F-Index ¹⁾	
	Atemfrequenz		OI ²⁾	
	TV _{IBW} ³⁾			
	Compliance ⁴⁾			
	Beatmungsmodus			
	- spontan ⁵⁾			
	- druckunterstützt			
- volumenkontrolliert				
- HFOV				

¹⁾ Oxygenierungsindex (P/F-Index) = $\frac{P_aO_2 \text{ (mmHg)}}{F_iO_2}$

²⁾ Oxygenationsindex (OI) =

³⁾ Tidalvolumen (TV) nach idealem

Idealgewicht (IBW) Männer = 50,0 + 0,91 x

Idealgewicht (IBW) Frauen = 45,5 + 0,91 x

⁴⁾ Compliance =

⁵⁾ spontan wurde definiert, wenn der Patient ≥ 24 h spontan atmete

135°-Lagerung), sowie Ilomedin- oder NO-Verneblung im Rahmen der maschinellen Beatmung. Außerdem wurde die Verwendung von Pulmonalarterien- oder Picco-Kathetern erfasst. Schließlich wurde auch die Durchführung einer CVVHDF berücksichtigt.

Waningrate von der Beatmung und Letalität im Gesamtkollektiv

Die Waningrate wurde für das gesamte Patientenkollektiv sowohl für die Intensivstation Würzburg, als auch nach Verlegung unter ECMO in andere Zentren ermittelt. Die Letalitätsangaben beziehen sich auf die ECMO-Therapie selbst, auf den Aufenthalt auf der Intensivstation Würzburg und auf Entlassung aus dem Krankenhaus, sowie auf das Versterben 30 Tage nach Beginn der ECMO. Für die beiden letztgenannten wurden

verlegte Patienten miteinbezogen. Schließlich wurde die Spontanatmungsrate mit mindestens 24h Dauer sowohl bis Verlegung von der Intensivstation Würzburg, als auch 30 Tage nach Beginn der ECMO bestimmt. Berücksichtigung fanden auch ARDS-relevante Maßnahmen nach ECMO-Ende, wie ein erneuter Bedarf einer extrakorporalen Unterstützung.

2.6 Statistik

Metrische Variablen werden als Median mit 25%-75% Perzentile angegeben. Die Testung auf Normalverteilung erfolgte mittels Kolmogorov-Smirnoff-Test. Aufgrund von Abweichungen von der Normalverteilung wurden nichtparametrische statistische Methoden verwendet. Für Intergruppenvergleiche metrischer Variablen wurde der Mann-Whitney-U-Test angewendet. Für fortlaufende Messwert-Analysen wurde der Friedman-Test herangezogen mit der Dunn's post hoc-Test. Infolge der hier nicht-zufällig fehlenden Werte durch versterbende Patienten (*missing not at random*) erfolgte eine deskriptive Auswertung der Zeitpunkte 24h, 48h und 72h nach ECMO-Beginn durch gegenüberstellende Einzelverlaufsanalysen. Die Untersuchung der Verlaufsvariablen der extrakorporalen Membranoxygenierung erfolgte mittels Wilcoxon-Test. Die Untersuchung von statistischen Zusammenhängen zwischen kategorialen Variablen erfolgte anhand des exakten Tests nach Fisher.

Aufgrund des hypothesengenerierenden Charakters der vorliegenden Arbeit wurde auf eine p-Wert-Korrektur bei multiplen Testen verzichtet. Ein p-Wert <0,05 wurde als statistisch signifikantes Ergebnis betrachtet.

Software

Die Auswertung der Daten erfolgte mit SigmaStat 3.5 (Systat Software, Inc.; Point Richmond, USA) und Microsoft EXCEL® 2010 (Microsoft Corporation; Redmond, USA).

3 Ergebnisteil

3.1 Gesamtkollektiv

25 Patienten wurden gemäß des klinikinternen Algorithmus einer extrakorporalen Membranoxygenierung zugeführt. Der mediane P/F-Index und LIS-Score betrug 64 (52-74) mmHg bzw. 3,8 (3,5-4,0) Punkte. Das mediane Alter der Patienten betrug 58 (53-67) Jahre. 72% (18/25) der Patienten waren männlich. Der BMI lag bei 27 (25-31). 68% der Patienten wurden intern zuverlegt (17/25). Der kleinere Anteil wurde extern aus peripheren Krankenhäusern rekrutiert (8/25, 32% der Patienten). 24 Patienten wurden aufgrund kardialer Stabilität im venovenösen-Modus therapiert und in Überlebende und Nicht-Überlebende unterteilt mit jeweils 12 Patienten pro Gruppe. Ein Patient mit freier Mitralinsuffizienz nach Papillarmuskelabriss sowie ausgeschöpfter medikamentöser Kreislaufunterstützung erhielt eine venoarterielle Kanülierung zur passageren Kreislaufunterstützung.

3.2 Patientencharakteristik Überlebende vs. Nicht-Überlebende

3.2.1 Allgemeine Daten und Morbidität vor ECMO

Zum Zeitpunkt der Übernahme unterschieden sich die Gruppen nicht bezüglich des Alters, der Geschlechterverteilung oder hinsichtlich des BMI. Die untersucherunabhängige Einschätzung der allgemeinen Morbidität mittels *SAPS II*- und *APACHE II*-Score, sowie der ARDS-spezifischen Morbidität gemäß LIS-Score ergab keinen gruppenübergreifenden Unterschied (siehe Tabelle 3.1).

3.2.2 Genese des ARDS

Bei den Überlebenden hatte das ARDS am häufigsten eine direkte (pulmonale) Genese (91%). An erster Stelle standen Pneumonien, gefolgt von Lungenkontusionen und akutem respiratorischen Versagen aufgrund chronischer Lungenerkrankungen. Indirekte Ursachen (SIRS) spielten eine untergeordnete Rolle (ein Überlebender). Auch in Nicht-Überlebenden entstand das ARDS am häufigsten durch pulmonale Auslöser (58%), meist im Rahmen einer Pneumonie. Der Anteil an indirekt, durch Sepsis ausgelösten ARDS-Erkrankungen, betrug 41,5%. (siehe Tabelle 3.2). Pulmonale und extrapulmonale Auslöser waren nicht signifikant unterschiedlich über die Gruppen verteilt ($p=0,07$).

Tabelle 3.1: Allgemeine Daten und Morbidität.

Variable	Überlebende	Nicht-Überlebende	p-Wert
Alter (Jahre)	56 (53-63)	58 (55-68)	0,583
Geschlecht m¹⁾ [n (%)]	10 (83%)	7 (58%)	0,371
BMI²⁾	26 (25-29)	29 (25-32)	0,451
SAPS II	52 (41-60)	61 (48-77)	0,225
APACHE II	26 (25-27)	30 (26-32)	0,147
LIS³⁾	3,8 (3,2-4,0)	3,8 (3,5-4,0)	0,742

¹⁾ männlich, ²⁾ body mass index, ³⁾ Lung injury-Score

3.2.3 Grunderkrankungen

Die Rekrutierung der Patienten aus verschiedenen Intensivstationen sowie aus peripheren Krankenhäusern ergab ein heterogenes Patientengut, wobei dem ARDS meist komplexere Krankheitsgeschehen zugrunde lagen. Bei zwei Patienten pro Gruppe lag ein ARDS aufgrund einer Pneumonie ohne zugrunde liegende Erkrankung vor (siehe Tabelle 3.3).

3.2.4 Organversagen vor ECMO gemäß SOFA-Score

Neben dem pulmonalen Versagen war in Überlebenden (66%) und Nicht-Überlebenden (83%) ein kardiovaskuläres Versagen das häufigste Organversagen. Dazu bestand in 25% der Überlebenden sowie in 50% der Nicht-Überlebenden ein Nierenversagen. Nur in Überlebenden trat das ARDS als Mono-Organversagen auf (25% der Überlebenden). Die Gruppen unterschieden sich nicht hinsichtlich der erreichten Punktwerte einzelner Organsysteme, sowie im Gesamtscore-Wert. Der Punktwert des Einzelscores „Nierenversagen“ verfehlte knapp das Signifikanzniveau ($p=0,067$).

3.2.5 Extrakorporale Membranoxygenierung

Indikationen und relative Kontraindikationen

Die Indikation zur Anlage der ECMO bestand in der Abwendung einer lebensbedrohlichen Hypoxie nach Versagen konservativer Therapiestrategien oder zur Vermeidung lungenschädigender Beatmungseinstellungen. Der P/F-Index lag bei 75% (Überleben-

Tabelle 3.2: ARDS-Auslöser und Entstehungsart.

ARDS auslösendes Ereignis	Überlebende (n=12) N	Nicht-Überlebende (n=12) N
Direkt (pulmonal)		
Chronische Lungenerkrankung	3 (25%)	-
Lungenkontusion nach Trauma	3 (25%)	2 (17%)
Pneumonie	-	-
H1N1	1 (8,3%)	3 (25%)
Bakteriell/viral	1 (8,3%)	2 (17%)
Aspiration	3 (25%)	-
Indirekt (extrapulmonal)		
SIRS ¹⁾	1 (8,3%)	-
Sepsis	-	5 (41,5%)

¹⁾ Systemic inflammatory response syndrome

de) bzw. 42% (Nicht-Überlebende) der Patienten unter 60 mmHg. Bei einem Überlebenden wurde bei therapierefraktärer Hyperkapnie im Rahmen einer COPD-Exazerbation ohne Vorliegen einer Oxygenierungsstörung aufgrund zu geringer arterieller Gefäßdurchmesser von einer ILA-Implantation abgesehen, und eine vv-ECMO begonnen.

Relative Kontraindikationen für eine ECMO-Therapie lagen in beiden Gruppen vor: In Überlebenden waren 3/12 Patienten, in Nicht-Überlebenden waren 4/12 Patienten über 65 Jahre alt. Dazu waren in der Gruppe der Nicht-Überlebenden zwei Patienten aufgrund eines Myelodysplastischen Syndroms bzw. einer akuten myeloischen Leukämie nach Stammzelltransplantation immunsupprimiert. Bei drei Patienten der Überlebenden lag ein weniger als 72 Stunden zurückliegendes Schädel-Hirn-Trauma vor. Ein Nicht-Überlebender hatte ein Polytrauma mit Aortenruptur erlitten.

Relevante Vortherapien

Zwei Patienten der Überlebenden wurden bei Übernahme durch eine ILA-Therapie unterstützt und wurden auf eine vv-ECMO umkanüliert. Die Beatmungsdauer vor ECMO-Beginn betrug in Überlebenden 0,2 (0-1) Tage, in Nicht-Überlebenden 2 (0-7) Tage, und unterschied sich nicht signifikant ($p=0,150$).

Tabelle 3.3: Grunderkrankungen der ARDS Patienten.

Diagnose	Überlebende N	Nicht-Überlebende N
Keine (primär Pneumonie)	2/12 (17%)	2/12 (17%)
Lungenfibrose/COPD ¹	3/12 (25%)	-
Viszeralchirurgische Patienten (kein Malignom)	3/12 (25%)	-
Polytrauma	3/12 (25%)	2/12 (17%)
Karzinom ohne Immunsuppression	1/12 (8,3%)	2/12 (17%)
Karzinom mit Immunsuppression	-	2/12 (17%)
M. Wegener, immunsuppressive Therapie	-	1/12 (8,3%)
Trauma	-	1/12 (8,3%)
Bullöse Dermatitis	-	1/12 (8,3%)
Adipositas per magna	-	1/12 (8,3%)

¹⁾ Chronisch obstruktive Lungenerkrankung

Kanülengrößen

Für die V. femoralis wurde bei 14 Patienten eine Standardkanülierung mit Kanülen von 23 Fr/38 cm gewählt. Hiervon abweichend erhielten 4 Patienten 19 Fr/38 cm-Kanülen, 4 Patienten 21 Fr/38 cm-Kanülen und 3 weitere Patienten 23 Fr/55 cm-Kanülen. Für die V. jug. int. bestand die Standardkanülierung bei 19 Patienten aus einer 19 Fr/23 cm-Kanüle. Abweichende Größen fanden sich bei 4 Patienten mit 19 Fr/15 cm großen Kanülen, sowie je ein Patient mit einer 17 Fr/23 cm- und einer 21 Fr/23 cm-Kanüle.

Kanülierungsmodus und ECMO-Dauer

Die Dauer von der Aufnahme auf Intensivstation bis zur ECMO-Anlage betrug in Überlebenden 2 Stunden (0-9 Stunden), in Nicht-Überlebenden 3 (1-11) Stunden, und unterschied sich nicht zwischen den Gruppen ($p=0,602$). Maximal wurde 26 Stunden (Überlebende) bzw. 21 Stunden (Nicht-Überlebende) zugewartet. Bei einem Überlebenden erfolgte die ECMO-Implantation extern vor Zuerlegung. Nach Implantation fand bei keinem Patienten eine Umkanülierung in einen anderen Modus statt.

Überlebende tendierten in der Summe mit 6 (3-9) Tagen im Vergleich zu Nicht-Überlebenden mit 2 (1-4) Tagen zu einer längeren ECMO-Gesamtdauer ($p=0,061$). Maximal wurde eine ECMO 14,7 Tage (Überlebende) bzw. 10,8 Tage (Nicht-Überlebende)

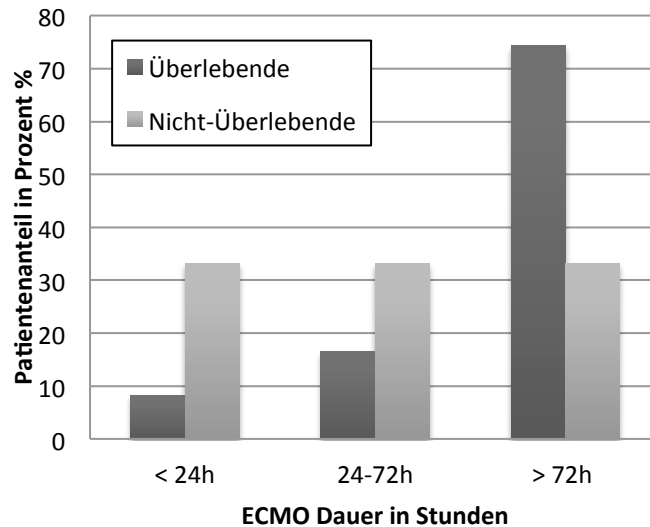


Abbildung 3.1: Prozentuale Verteilung der ECMO-Dauer über die Gruppen der Überlebenden und Nicht-Überlebenden

genutzt. Abbildung 3.1 stellt die Verteilung der ECMO-Dauer in Überlebenden und Nicht-Überlebenden über den Beobachtungszeitraum dar.

3.2.6 Ursachen Interventionsende, Todesursachen, Gesamtliegedauer ICU

10/12 Patienten der Überlebenden konnten bei suffizientem Gasaustausch nach erfolgreichem Auslassversuch von der ECMO entwöhnt werden. Ein Patient wurde aufgrund eines Monoorganversagens innerhalb von 8 Tagen, ein weiterer wurde bei Z.n. Lungentransplantation innerhalb eines Tages jeweils unter laufender ECMO in ein Transplantationszentrum verlegt. In der Gruppe der Nicht-Überlebenden verstarben 7/12 Patienten (58%) im Multiorganversagen, das somit die häufigste Todesursache darstellte. In 3/12 (25%) Patienten trat nach Ablehnung durch Transplantationszentren der Tod aufgrund eines therapierefraktären Lungenversagens ein. Ein Patient (8,3%) verstarb an einer unstillbaren Blutung bei Aorten- und Leberruptur nach Polytrauma, ein weiterer (8,3%) im Rechtsherzversagen. Insgesamt lagen Überlebende mit 22 (9-27) Tagen länger auf der Intensivstation als Nicht-Überlebende mit 2 (1-5) Tagen ($p=0,001$).

3.2.7 Adjuvante Therapien nach ECMO-Beginn

Insgesamt wurde bei 75% der Überlebenden bzw. 33% der Nicht-Überlebenden eine Lagerungstherapie durchgeführt. Eine axiale Rotationstherapie im Rotorest®-Bett kam

Tabelle 3.4: Übersicht der unter ECMO-Therapie angewandten adjuvanten Therapiemaßnahmen.

Maßnahme		Überlebende N	Nicht-Überlebende N	p-Wert
Fluidmanagement	CVVHDF	3/12 (25%)	10/12 (83%)	0,012
	Rotorest®-Bett	5/12 (42%)	-	0,037
Lagerungsmanöver	135°-Lage	4/12 (33%)	3/12 (25%)	1,0
	Bauchlage	-	1/12 (8%)	1,0
Monitoring	PiCCO ¹⁾ -Katheter	-	1/12 (8%)	1,0
	PAK ²⁾	4/12 (33%)	3/12 (25%)	1,0
	HFOV	3/12 (25%)	-	1,0
Adjuvante Therapie	NAVA-Beatmung ³⁾	-	1/12 (8%)	-
	NO-Inhalation	1/12 (8%)	1/12 (8%)	1,0
	Iloprost-Inhalation	2/12 (17%)	2/12 (17%)	1,0

¹⁾ Pulse Contour Cardiac Output, ²⁾ Pulmonalarterieller Katheter, ³⁾ Neurally adjusted ventilatory assist

nur in Überlebenden zum Einsatz. Nicht-Überlebende wurden häufiger an eine kontinuierliche venovenöse Hämodiafiltration angeschlossen (siehe Tabelle 3.4).

3.3 Intensivmedizinischer Verlauf

Die Werte der Variablen des intensivmedizinischen Verlaufs wurden als fortlaufende Messreihe zum Zeitpunkt 2 Stunden nach ECMO-Beginn (*2h*-Wert), sowie vor ECMO-Ende (*Last*-Wert) statistisch zum *Prä*-Wert (vor ECMO-Beginn) verglichen (Kapitel 3.3.1 bis 3.3.4). Überlebende befanden sich zum *Last*-Wert im ECMO-Weaning. Der Beobachtungszeitraum 24h bis 72h nach ECMO-Beginn wurde deskriptiv ausgewertet (Kapitel 3.3.5).

3.3.1 Beatmungs- und ECMO-Einstellungen

Eine Übersicht der Einstellungen ist in Tabelle 3.5 dargestellt. Vor ECMO-Beginn waren in beiden Gruppen hohe Atemfrequenzen und, bis auf zwei Überlebende, Plateaudrücke über 30 cmH₂O notwendig, um ein medianes TV_{IBW} von 5 ml in beiden Gruppen zu erreichen. Der PEEP betrug 18 cmH₂O (Überlebende) und 17 cmH₂O (Nicht-Überlebende). Der mediane mPaw lag in Überlebenden und Nicht-Überlebenden bei 27 cmH₂O. Das Beatmungsverhältnis (I:E) war unter druckkontrollierter Beatmung 1:1. Die Gruppen unterschieden sich vor ECMO-Beginn in keinem der genannten Beatmungsparameter.

Nach ECMO-Beginn konnten unter einem medianen Blutfluss von 4,3 l/min (Überlebende) und 4,1 l/min (Nicht-Überlebende) Plateaudruck und Atemfrequenzen in beiden Gruppen signifikant gesenkt werden, sodass bei vergleichbaren Tidalvolumina das Minutenvolumen auf 20% reduziert war. Hierbei wurden mediane Gasflüsse von 3,5 l/min (Überlebende) bzw. 2,5 l/min (Nicht-Überlebende) eingestellt. Die Inspirationsdauer wurde unter druckkontrollierter Beatmung in beiden Gruppen verlängert, so dass sich ein Beatmungsverhältnis von 3:1 ergab. Es ergaben sich keine gruppenübergreifenden Unterschiede zu diesem Zeitpunkt.

Vor ECMO-Ende entwickelten sich die Gruppen unterschiedlich: In Überlebenden waren im Vergleich zum 2h-Wert niedrigere, in Nicht-Überlebenden höhere Blutfluss-Werte eingestellt, die sich signifikant von denen der Überlebenden unterschieden ($p < 0,001$). P_{plat} lag in allen Überlebenden maximal bei 30 cmH₂O und bewegte sich in einem niedrigeren Bereich als vor ECMO. Das gemessene TV_{IBW} lag im Median bei 6,7 ml. Die Atemfrequenzen blieben signifikant gesenkt, das Minutenvolumen jedoch nicht mehr.

In Nicht-Überlebenden konnte der P_{plat} unter Intensivierung der ECMO-Therapie in allen Patienten auf maximal 31 cmH₂O begrenzt werden, war jedoch nur noch im Trend niedriger als bei Aufnahme. Es wurden noch niedrigere TV_{IBW} als vor ECMO-Beginn gemessen. PEEP und mPaw waren in beiden Gruppen signifikant zum Aufnahmewert gesenkt. Das I:E-Verhältnis betrug in beiden Gruppen im Median 2:1. In Überlebenden atmeten bereits 5/12 Patienten, in Nicht-Überlebenden 2/12 Patienten im CPAP-Modus, jeweils ein Patient pro Gruppe atmete spontan. Trotz der unterschiedlichen klinischen Entwicklung ergab sich bezüglich der Beatmungseinstellungen nur für das TV_{IBW} ein signifikanter gruppenübergreifender Unterschied ($p = 0,022$).

3.3.2 Gasaustausch und Hämodynamik

P_aO_2 , S_aO_2 , P/F, OI

Vor ECMO-Beginn betrug der P/F-Index bei einer F_iO_2 von 100% 63 (51-66) mmHg (Überlebende) und 68 (63-82) mmHg (Nicht-Überlebende). Der OI-Index war erhöht. Die mediane arterielle Sättigung lag bei 87% (Überlebende) bzw. 91% (Nicht-Überlebende). Nach ECMO-Beginn stieg der P/F-Index signifikant auf Werte von 155 mmHg (Überlebende) und 115 mmHg (Nicht-Überlebende) an, ebenso verhielt

sich die arterielle Sättigung. Der P_aO_2 erhöhte sich in beiden Gruppen nach ECMO-Beginn, erreichte jedoch nur in Überlebenden das Signifikanzniveau. (siehe Tabelle 3.5).

Zum *Prä*- und *2h*-Wert ergaben sich keine gruppenübergreifenden Unterschiede für die Oxygenierungsparameter (siehe Tabelle 3.5). Vor ECMO-Ende (*Last*-Wert) war die arterielle Sättigung in Überlebenden mit 98% (97-99) höher als in Nicht-Überlebenden mit 94% (91-97) ($p=0,006$). Der P/F-Index erreichte zu diesem Zeitpunkt in Überlebenden mit 218 (176-301) mmHg höhere Werte als in Nicht-Überlebenden mit 99 (74-139) mmHg ($p=0,002$).

P_aCO_2 , pH- und Laktat-Wert

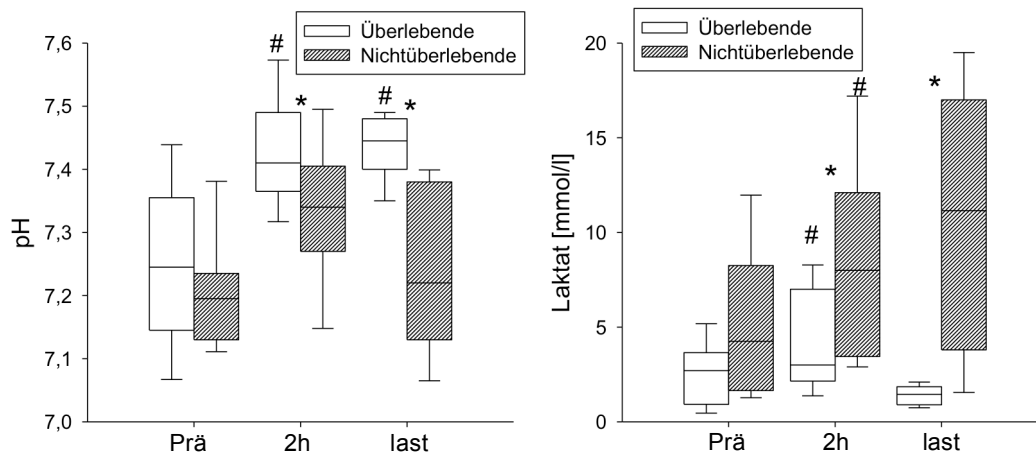
Aufgrund der Ventilationsstörung lag in Überlebenden vor ECMO-Beginn der P_aCO_2 bei 10/12 Patienten, in Nicht-Überlebenden bei allen Patienten über 45 mmHg. Der P_aCO_2 war 63 (49-75) mmHg, maximal 112 mmHg, in Überlebenden, bzw. 61 (51-68) mmHg, maximal 109 mmHg, in Nicht-Überlebenden (siehe Tabelle 3.5). Der pH-Wert betrug 7,25 (7,15-7,34) in Überlebenden und 7,19 (7,13-7,23) in Nicht-Überlebenden. Der Laktatspiegel war in Nicht-Überlebenden mit 4,3 (1,7-8,0) mmol/l tendenziell höher als in Überlebenden mit 2,7 (1,1-3,4) mmol/l ($p=0,085$) (siehe Abbildung 3.2).

Unter signifikanter Senkung des P_aCO_2 in beiden Gruppen nach ECMO-Beginn sowie vor ECMO-Ende konnte nur in Überlebenden der pH-Wert signifikant angehoben werden ($p=0,046$ bzw. $p<0,001$). Die Laktat-Werte stiegen in beiden Gruppen nach ECMO-Beginn deutlich an. Nicht-Überlebende hatten nach ECMO-Beginn sowie vor ECMO-Ende deutlich höhere Laktat-Werte als Überlebende ($p=0,021$ bzw. $p<0,001$) (siehe Abbildung 3.2).

Tabelle 3.5: Ausgewählte Variablen des intensivmedizinischen Verlaufs

Variable (Einheit)	Gruppe	Prä-Wert	2h-Wert	Last-Wert	p-Wert
P_aCO₂ (mmHg)	Ü	63 (49-75)	37 (35-42)#	40 (35-46)#	
	NÜ	61 (51-68)	40 (33-41)#	40 (35-46)#	
P_aO₂ (mmHg)	Ü	63 (51-66)	103 (85-123)#	90 (83-117)#	
	NÜ	68 (63-74)	84 (72-109)	88 (63-94)	
P/F-Index (mmHg)	Ü	63 (51-66)	155 (108-217) #	218 (176-301)*#	0,002
	NÜ	68 (63-82)	115 (100-146)#	99 (74-139)	
OI	Ü	42 (35-47)	14 (8-18) #	8 (5-10)#*	0,003
	NÜ	34 (27-46)	19 (16-24)#	24 (14-26)#	
Gasfluss (l/min)	Ü	-	3,5 (2,3-5,5)	2,0 (1,3-2,0)	
	NÜ	-	2,5 (2,0-4,0)	4,0 (3,0-4,5)	
Blutfluss (l/min)	Ü	-	4,3 (3,9-4,5)	2,4 (2,1-2,8)*#	<0,001
	NÜ	-	4,1 (3,8-4,4)	4,8 (4,0-4,9)#	
MAP (mmHg)	Ü	76 (73-79)	95 (86-100)	89 (79-97)*	0,006
	NÜ	73 (68-86)	83 (77-94)	70 (56-78)	
Herzfrequenz (/min)	Ü	113 (89-125)	95 (80-111)	89 (78-97)*#	<0,001
	NÜ	118 (102-134)	102 (94-113)	109 (101-130)	
TV_{BWl} (ml)	Ü	5,4 (4,7-6,2)	5,1 (3,6-5,5)	6,7(4,4-8,4)*	0,022
	NÜ	5,3 (4,6-6,7)	4,0 (3,5-4,6)	3,6 (2,3-4,6)#	
Atemfrequenz (/min)	Ü	25 (20-31)	6 (6-8)#	15 (8-16)#	-
	NÜ	30 (25-31)	7 (7-8)#	10 (8-13)	-
MVgemessen (l/min)	Ü	10,3 (5,5-12,9)	1,9 (1,3-2,3)#	7,7 (2,1-9,0)	
	NÜ	9,7 (8,7-12,4)	1,8 (1,6-2,6)#	2,4 (1,1-5,2)#	
P_{plat} (cmH ₂ O)	Ü	34 (29-37)	25 (23-30)#	25 (24-27)#	
	NÜ	35 (32-36)	29 (25-30)#	28 (26-30)	
PEEP (cmH ₂ O)	Ü	18 (12-20)	15 (10-15)	15 (12-15)#	
	NÜ	17 (16-19)	15 (13-15)	13 (11-16)#	
mPaw (cmH ₂ O)	Ü	27 (20-29)	21 (19-24)	19 (16-21)#	
	NÜ	27 (24-30)	25 (22-25)	22 (18-25)#	
SO₂ (%)	Ü	87 (83-93)	99 (98-99)#	98 (97-99)*#	0,006
	NÜ	91 (89-93)	97 (96-98)#	94 (91-97)	

#= signifikantes Ergebnis des Friedman-Tests mit Dunn's post hoc-Test im Vergleich zum Prä-Wert; *= signifikantes Ergebnis des Mann-Whitney-U-Test im Intergruppenvergleich mit Angabe des p-Wertes; Ü=Überlebende; NÜ=Nicht-Überlebende; MAP=mittlerer Arterieller Druck; TV_{BWl}= Tidalvolumen/Ideales Körpergewicht; MV=Minutenvolumen; P_{plat}=Plateaudruck; PEEP=Positiver endexpiratorischer Druck; mPAW=mittlerer Atemwegsdruck; SO₂=arterielle Sauerstoffsättigung



#= signifikantes Ergebnis des Friedman-Tests mit Dunn's post hoc-Test im Vergleich zum *Prä*-Wert
 *= signifikantes Ergebnis des Mann-Whitney-U-Test im Intergruppenvergleich

Abbildung 3.2: Übersicht über die Entwicklung von pH- und Laktat-Wert.

Herzfrequenz, MAP und Noradrenalinbedarf

MAP und Herzfrequenz (HF) waren vor und nach ECMO-Beginn in beiden Gruppen vergleichbar. Nicht-Überlebende benötigten, für einen vergleichbaren MAP in beiden Gruppen, höhere Noradrenalin Dosen ($p=0,040$) (siehe Abbildung 3.3). Vor ECMO-Ende war in Nicht-Überlebenden die Noradrenalin Dosis höher ($p<0,001$) als bei Überlebenden, während die Herzfrequenz höher ($p<0,001$) und der MAP ($p=0,006$) niedriger lagen (siehe Tabelle 3.5 und Abbildung 3.3).

3.3.3 Compliance

Die Compliance vor ECMO war niedrig und betrug in Überlebenden 22 (16-29) ml/cmH₂O und in Nicht-Überlebenden 20 (18-25) cmH₂O (siehe Abbildung 3.3). Sie blieb in beiden Gruppen zwei Stunden nach ECMO-Beginn unverändert zum Ausgangswert. Vor ECMO-Ende hatten sich nur Überlebende mit einem Wert von 41 (26-51) cmH₂O signifikant zum *Prä*-Wert verbessert, und wiesen höhere Werte als Nicht-Überlebende auf ($p=0,016$). In letzteren stieg die Compliance mit 19 (15-27) cmH₂O im Vergleich zum Ausgangswert nicht an.

3.3.4 Heparinisierung und Gerinnungsparameter

Vor ECMO-Beginn wurde eine PTT von 37 (36-54)s (Überlebende) bzw. von 42 (39-63)s (Nicht-Überlebende) registriert. Zwei Stunden nach ECMO-Beginn, sowie vor ECMO-Ende wurden in beiden Gruppen tendenziell höhere Heparindosen verabreicht. Die PTT

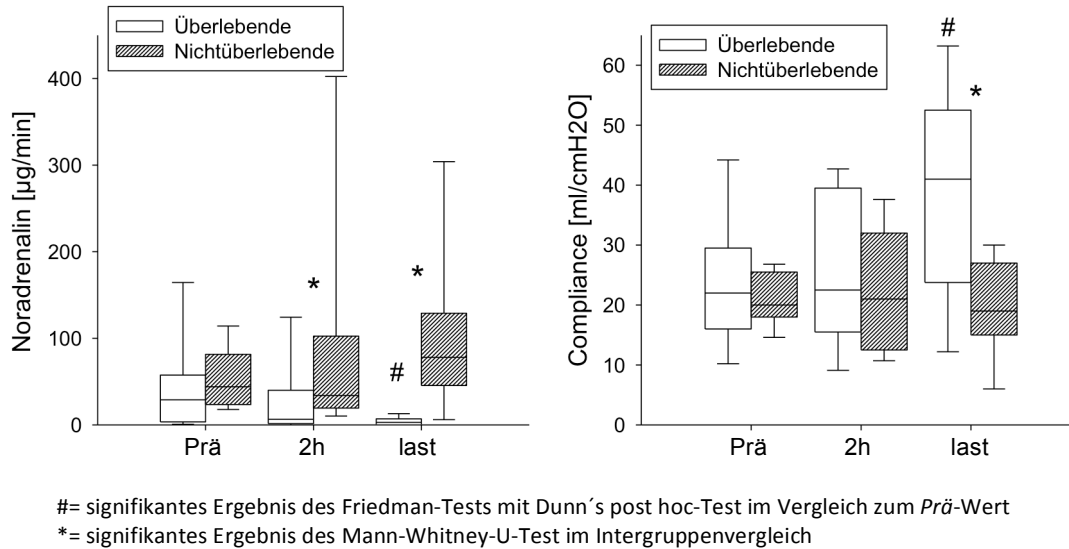


Abbildung 3.3: VerlaufsvARIABLEN Noradrenalin und Compliance-Wert

betrug in Überlebenden 62 (39-88)s und in Nicht-Überlebenden 54 (42-80)s. Vor ECMO-Ende hatten Nicht-Überlebende bei signifikant niedrigeren Heparindosen eine höhere PTT von 59 (49-62)s als Überlebende mit 43 (40-48)s. In Nicht-Überlebenden wurde in zwei Patienten aufgrund einer Gerinnungsstörung, in einem Patienten bei Aortenruptur vollständig auf Heparin verzichtet. In drei Überlebenden wurde wegen eines weniger als 72 Stunden zurückliegenden Schädelhirntraumas eine Heparintherapie erst 24, 48 bzw. 72 Stunden später initiiert.

3.3.5 Intensivmedizinischer Verlauf 24h, 48h und 72h nach ECMO Initiierung

ECMO und Beatmung

Blut- und Gasfluss lagen jeweils bei einer Spanne von 3-5 l/min in Überlebenden und 3-6 l/min in Nicht-Überlebenden, bzw. von 0,5-8 l/min (Überlebende) und 2-8 l/min (Nicht-Überlebende). Die Beatmungseinstellungen waren in beiden Gruppen deeskaliert. P_{plat} blieb in Überlebenden auf 30 cmH₂O limitiert, ausgenommen ein Überlebender und drei Nicht-Überlebende (siehe Abbildung 3.4). Bei allen druckkontrolliert beatmeten Patienten wurde in beiden Gruppen mehrheitlich ein TV_{IBW} von 2-8 ml (Überlebende) bzw. 2-6 ml (Nicht-Überlebende) appliziert (siehe Abbildung 3.4). Die Atemfrequenzen erreichten in beiden Gruppen maximale Werte von 14 /min. Ausnahmen hiervon bildeten ein Überlebender bzw. zwei Nicht-Überlebende, welche

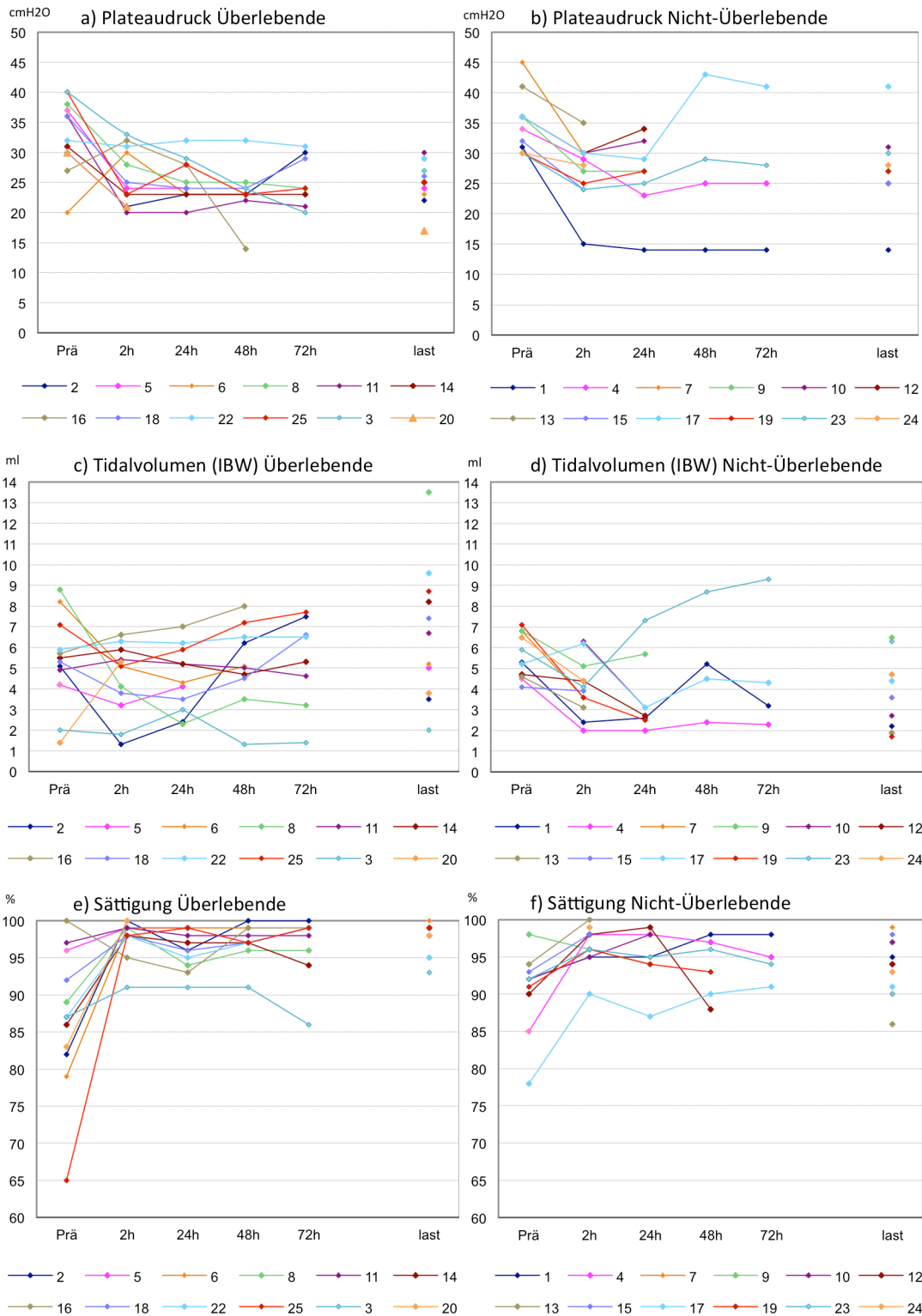


Abbildung 3.4: Intergruppenvergleich von ausgewählten Beatmungsparametern

im CPAP/ASB-Modus eine Tachypnoe hatten. Es wurden überwiegend hohe PEEP-Werte bis maximal 20 cmH₂O (Überlebende) bzw. 16 cmH₂O (Nicht-Überlebende) angewandt.

P_aO₂, S_aO₂, P/F, OI,

P_aO₂ und P/F-Index lagen jeweils in einer Spanne von 63-140 mmHg (Überlebende) bzw. 60-120 mmHg (Nicht-Überlebende), sowie bei 136-278 mmHg (Überlebende) und 55-195 mmHg (Nicht-Überlebende). Der P_aO₂ erreichte somit bis auf je einen Patienten jeder Gruppe den Zielbereich von 60-80 mmHg. Die F_iO₂ war in Überlebenden stets über 0,5 eingestellt, in Nicht-Überlebenden wurde diese bei 2/12 Patienten unter diesen Wert gesenkt. Wie in Abbildung 3.4 zu erkennen ist, lag die arterielle Sättigung konstant in einem Bereich von 86-100% (Überlebende) bzw. 87-99% (Nicht-Überlebenden).

Gasaustausch und Hämodynamik

CO₂, pH-Wert, Laktat

Durch die ECMO wurde der P_aCO₂ auf 27-48 mmHg (Überlebende) bzw. auf 32-47 mmHg (Nicht-Überlebende) reduziert. Ausnahmen bildeten je zwei Patienten mit maximal 59 mmHg bzw. 50 mmHg. Ab dem 24h-Wert stieg der pH-Wert in Überlebenden auf Werte über 7,35 an. In Nicht-Überlebenden traf dies nur auf einen Teil der Patienten bei einer breiten Streuung der gemessenen Werte zu (siehe Abbildung 3.5).

Der Laktatwert konnte in Nicht-Überlebenden nur bei drei Patienten unter 2,44 mmol/l gesenkt werden, und erreichte Maximalwerte bis zu 23 mmol/l. In Überlebenden waren hohe Werte rückläufig. Maximalwerte lagen bei 11,2 mmol/l. Überwiegend bewegte sich das Laktat in Überlebenden zwischen 1,3 und 2 mmol/l (siehe Abbildung 3.5). 30% (4/12 Patienten) der Nicht-Überlebenden verstarben innerhalb von 20 Stunden unter hohen und überwiegend steil ansteigenden Laktat-Werten ohne Normalisierung des pH-Wertes.

Herzfrequenz, MAP, Noradrenalinbedarf

72 Stunden nach ECMO-Beginn benötigten 4/11 der überlebenden Patienten, in Nicht-Überlebenden 3/7 Patienten keine medikamentöse Kreislaufunterstützung mehr. Der Noradrenalinbedarf lag im gesamten Verlauf in Überlebenden maximal bei

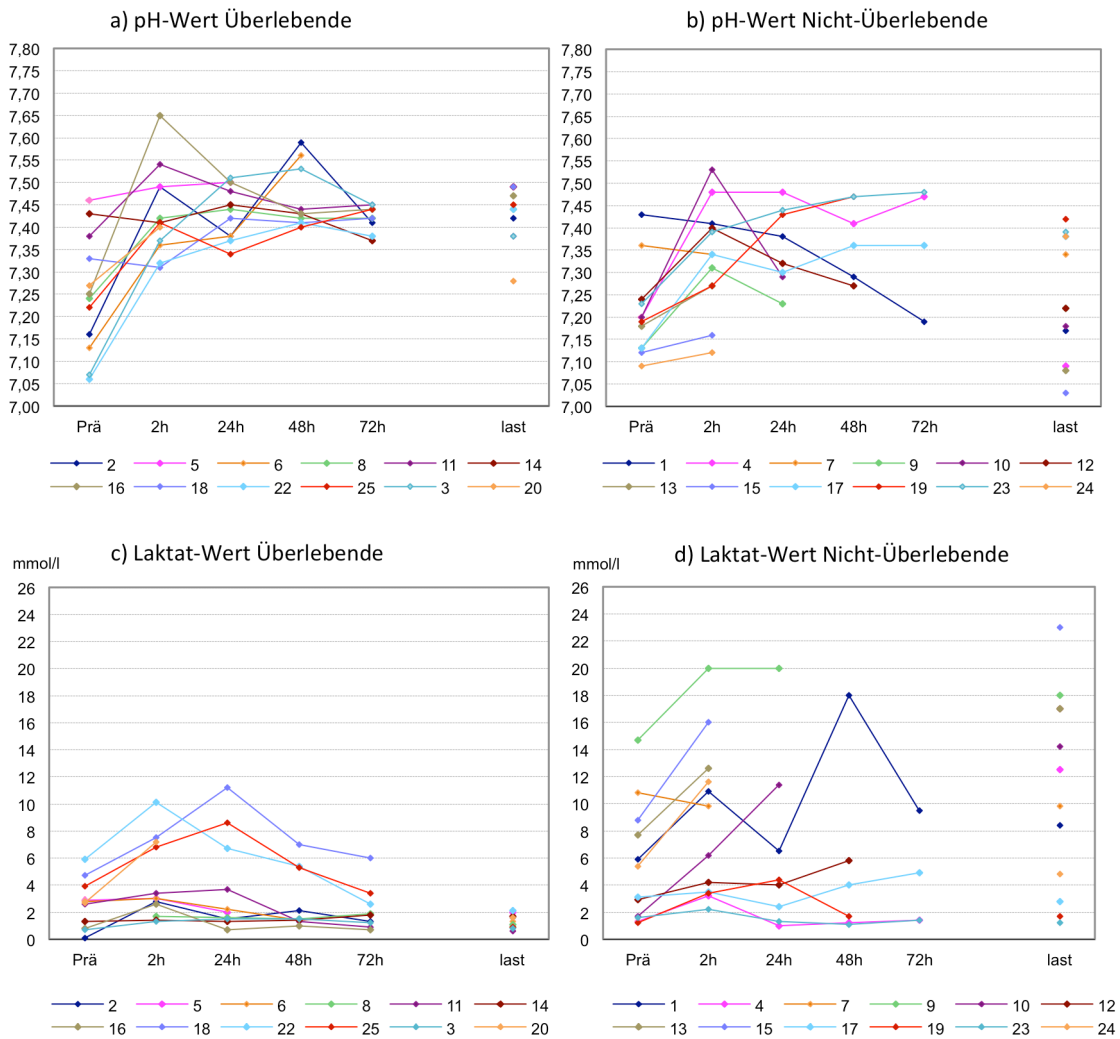


Abbildung 3.5: Individuelle Verläufe für die Variablen pH-Wert und Laktat-Wert

136 $\mu\text{g}/\text{kg}^*\text{min}$, und in Nicht-Überlebenden maximal bei 78 $\mu\text{g}/\text{kg}^*\text{min}$ bei einem MAP von 60-123 mmHg bzw. 62-104 mmHg.

Compliance

Die Compliance der Überlebenden lag im gesamten Verlauf zwischen 8-45 ml/cmH₂O. Ausnahmen bildeten zwei Patienten, die maximale Werte von 53 und 59 ml/cmH₂O erreichten. Nicht-Überlebende entwickelten Compliance-Werte von 8-29 ml/cmH₂O, ausgenommen ein Patient, der konstant eine Compliance von 50-60 ml/cmH₂O aufwies.

3.3.6 Intensivmedizinischer Verlauf der Überlebenden ECMO-Ende und 24h später Beatmung und Compliance

Zwei Stunden nach ECMO-Ende atmeten 6/10 Patienten, 24h später 5/8 Patienten im druckunterstützten Modus (CPAP). Ein Patient atmete spontan. Die Compliance lag auch 24h nach Dekanülierung mit 47 (39-66) ml/cmH₂O weiterhin signifikant höher als bei Aufnahme. 24h nach ECMO-Ende betrug der Plateaudruck 25 (23-29) cmH₂O bei einem I:E von 1:1 und konnte damit wieder signifikant unter den Wert vor ECMO-Beginn gesenkt werden. 24h nach ECMO-Ende wurden für die TV_{IBW} mit 10 (7-12) ml signifikant höhere Werte als vor ECMO-Beginn gemessen. Die Atemfrequenzen unterschieden sich nicht mehr zum *Prä*-Wert, und stiegen im Median auf 22 /min an. Auch das MV war nach ECMO-Ende, sowie 24h später nicht mehr signifikant niedriger. Der mediane PEEP betrug 15 cmH₂O, und war nur noch im Trend niedriger eingestellt, verglichen mit dem *Prä*-Wert von 18 (12-20) cmH₂O. Der mPaw lag mit 19 (17-22) cmH₂O nach ECMO-Ende sowie 24h später mit 18 (16-21) cmH₂O signifikant niedriger als vor ECMO-Beginn.

Gas austausch, Hämodynamik, Säure/Basenhaushalt

P_aO₂ und P/F-Index sanken nach ECMO-Ende zunächst in 8/10 Patienten bzw. 10/10 Patienten ab, stiegen aber 24 Stunden später auf Werte von 89 (79-97) mmHg bzw. 178 (143-270) mmHg an, wobei nur der P/F-Index höhere Werte als vor ECMO-Beginn erreichte. Die mediane arterielle Sauerstoffsättigung betrug 96-97%. Die mediane F_iO₂ von 0,6 war niedriger als vor ECMO-Beginn eingestellt. Der P_aCO₂ lag 24h nach Dekanülierung bei 40 (35-46) mmHg. Der pH-Wert erreichte in allen Patienten Werte $\geq 7,35$. Maximale Laktat-Werte lagen bei 2,1 mmol/l. Alle Patienten waren hämodynamisch stabil. Der Noradrenalinbedarf war nach Dekanülierung mit 2 (0-12) $\mu\text{g}/\text{kg}^*\text{min}$ signifikant niedriger als vor ECMO-Beginn.

3.4 Komplikationen der ECMO-Therapie

3.4.1 Patientenbezogene Komplikationen unter ECMO-Therapie

In beiden Gruppen traten patientenbezogene Komplikationen auf. Hierbei wurde unterschieden, ob die Ereignisse in Zusammenhang mit der ECMO gesehen werden konnten, oder unabhängig davon auftraten. Darunter befanden sich Pneumothoraces, Blutungen sowie hämatologische, vaskuläre oder kardiale Ereignisse. Aufgrund letztge-

Tabelle 3.6: Patientenbezogene Komplikationen

Komplikation (Konsequenz)				
Betroffenes Organsystem	Überlebende	ECMO assoz. ¹⁾	Nicht-Überlebende	ECMO assoz. ¹⁾
Pulmonal	1 Mantelpneumothorax (keine)	0	1 Pneumothorax (Bülaudrainage)	0
Kardial	1 Kreislaufwirksame Arrhythmie (erfolgreiche Kardioversion)	0	3 kreislaufwirksame Arrhythmien (erfolgreiche Reanimation)	1
	1 Akrale Mikrozirkulationsstörung (Chirurgische Amputation)	1	1 Akrale Mikrozirkulationsstörung (keine Konsequenz)	0
Blutung	1 akute gastrointestinale Blutung (Endoskopische Intervention)	1	1 Tracheostomablutung (Kompressionsverband)	0
	1 Blutung Einstichstelle nach Dekanülierung (Kompressionstherapie)	1	1 Pulmonale Blutung nach Biopsie (Massivtransfusion, Bülaudrainage, operative Revision)	1
Hämatologisch	1 Disseminierte intravasale Gerinnung (Keine)	0	1 Anämie (Massivtransfusion)	1
	-	-	1 Thrombozytenabfall (Umstellung auf Argatroban)	0
Sonstige	1 septische Enzephalopathie	0	-	-
	1 Thrombosierung V. jugularis interna 1 Thrombosierung V. femoralis (sonografische Kontrolle)	2	-	-

¹⁾Anzahl der Komplikationen, die direkt mit der extrakorporalen Membranoxygenierung assoziiert waren

nannter wurden bei 3 Patienten der Nicht-Überlebenden erfolgreiche Reanimationen durchgeführt (siehe Tabelle 3.6).

3.4.2 Technische Komplikationen der ECMO-Therapie

Technische Komplikationen wurden in beiden Gruppen registriert. Keine wirkte sich direkt auf das Überleben aus. Alle unerwünschten Ereignisse konnten erfolgreich gelöst werden (siehe Tabelle 3.7).

Tabelle 3.7: Technische Komplikationen

Überlebende Komplikation (Konsequenz)	Nicht-Überlebende Komplikation (Konsequenz)
1 Pumpenausfall mit Flussabfall auf 0 l/min und relevantem Sättigungsabfall (Handkurbel bis Pumpenwechsel)	1 Flussabfall durch Ansaugen der Kanülen mit Sättigungsabfall (Flussreduktion und Volumengabe)
1 gekammerter Lufteinschluss (keine)	-
1 Oxygenator-Clotting (Membranwechsel)	-

3.5 Weaning-Raten (ECMO und Beatmung) und Letalität

Die tatsächliche Gesamtletalität betrug 52%, während die durch *APACHE II*- und *SAPS II*-Score vorausgesagte bei 61% bzw. 55% lag. 40% der Patienten konnten erfolgreich auf der Intensivstation Würzburg von der ECMO geweant werden und lebten bei Entlassung von der Station, bei Krankenhausentlassung, sowie 30 Tage nach ECMO-Beginn. 12/25 Patienten verstarben auf der Intensivstation Würzburg unter laufender ECMO-Therapie. Von 2/12 in Transplantationszentren verlegte Überlebende konnte nur ein Patient innerhalb von 30 Tagen nach Bronchial-Stent-Implantation von der ECMO geweant werden. Beide unter ECMO verlegte Patienten lebten 30 Tage nach ECMO-Beginn. Bei Entlassung von der Intensivstation Würzburg atmeten 50% der Überlebenden spontan, 30 Tage nach Beginn der ECMO waren es 58%. Nach ECMO-Ende benötigten zwei Patienten die Unterstützung durch eine ILA. Bei zwei weiteren Patienten wurde die Verlegung in eine Weaning-Klinik notwendig.

Durch Pneumonien ausgelöste ARDS-Erkrankungen, gefolgt von Polytrauma-Patienten mit einem medianen Alter von 53 Jahren, hatten die geringste Letalität. Alle durch Sepsis ausgelösten ARDS-Erkrankungen endeten letal (siehe Tabelle 3.8).

Tabelle 3.8: Übersicht über die Weaning-Rate sowie die Letalität zu ausgewählten Zeitpunkten

Letalität Score-Werte (vv- und va-Modus)	Prozent
APACHE II	61 (53-73)
SAPS II	55 (39-87)
<hr/>	
Weaning Gesamt	Prozent (verstorben/gesamt)
Weaning-Rate ICU Würzburg (vv+va)	40 (10/25)
Weaning-Rate insgesamt	44 (11/25)
<hr/>	
Letalität (vv- und va-Modus)	Prozent (verstorben/gesamt)
Letalität unter ECMO	52 (13/25)
Letalität bis Entlassung Intensivstation	52 (13/25)
Letalität bei Entlassung Krankenhaus	52 (13/25)
Letalität 30 Tage nach Beginn ECMO	52 (13/25)
<hr/>	
Letalität Subgruppen	Prozent (verstorben/gesamt)
Pneumonie	55 (6/11)
Polytrauma	60 (3/5)
H1N1-Pneumonie	75 (3/4)
Karzinom	80 (4/5)
Sepsis	100 (5/5)

4 Diskussion

Unter der Therapie mit venovenöser ECMO konnte bei akzeptabler Komplikationsrate die Hypoxämie sowie die respiratorische Azidose bei vorwiegend von ARDS betroffenen Patienten erfolgreich beseitigt werden, sodass eine klinisch relevante Deeskalierung der Beatmungseinstellungen möglich war. Sowohl allgemeine als auch ARDS-spezifische Patientencharakteristika waren nicht nachweisbar mit dem Überleben assoziiert. Allerdings schien eine progrediente Laktatazidose unter ECMO-Therapie mit dem Versterben assoziiert gewesen zu sein. Ob ein früherer Beginn einer ECMO-Therapie den Verlauf der Laktatazidose und damit unter Umständen die Überlebenschance positiv beeinflusst hätte bleibt offen. Die vv-ECMO verbessert die arterielle Oxygenierung, das arterielle Sauerstoffangebot wird allerdings nur bei der Aufhebung einer vorher bestehenden Hypoxämie oder der Steigerung des Herzzeitvolumens durch die Senkung hoher Beatmungsdrücke verbessert. Die Senkung der Beatmungsinvasivität und damit die Begrenzung einer weiteren Schädigung der Lunge (VA-LI) und auch die Abmilderung inflammatorischer Fernwirkungen auf andere Organe (Biotrauma) sind wichtige benefizielle Therapieansätze bei einem Einsatz der vv-ECMO. Ein bereits bestehendes Multiorganversagen im Rahmen einer unkontrollierten Inflammationsreaktion, wird bei fehlender kausaler Therapie offenbar nicht unbedingt durch supportive Therapien eines begleitenden ARDS, wie die vv-ECMO, günstig beeinflusst.

4.1 Konsequenz der Patientencharakteristika für eine ECMO Therapie

Eine ECMO-Therapie stellt eine aufwendige und invasive Therapiemaßnahme dar. Bisher besteht kein einheitlicher Konsens darüber, welche Patienten hierfür geeignet sind [68, 74]. Es gilt Patienten zu selektieren, die eine hohe erwartete Letalität aufgrund der pulmonalen Erkrankung aufweisen, gleichzeitig jedoch ein relevantes pulmonales, aber auch allgemeines, Erholungspotential besitzen, und somit ein erfolgreicher Therapieverlauf realistisch ist [87]. Vor diesem Hintergrund wurden folgende Variablen beurteilt.

Die Auswertung der Prognose-Scores (*APACHE II*, *SAPS II*), die objektiv die allgemeine Krankheitsschwere zwischen den Gruppen einschätzen [92-94], zeigte keinen signifi-

kanten Unterschied. Dies spricht dafür, dass in Überlebenden kein vorteilhafter klinischer Ausgangszustand vor Aufnahme auf die Intensivstation bestand.

Die Auswertung von Beatmungsinvasivität und Kompromittierung des Gasaustausches erlauben einen indirekten Rückschluss auf das Ausmaß der ARDS-spezifischen Morbidität. Der fehlende Gruppenunterschied vor Interventionsbeginn weist darauf hin, dass die Schwere des ARDS vor ECMO-Beginn möglicherweise keinen Einfluss auf das Überleben hatte. Der P/F-Index, dem in klinischen Algorithmen zur Therapie hypoxämischer Patienten eine entscheidende Bedeutung zukommt [79, 89], war in vorliegender Untersuchung nicht mit dem Überleben assoziiert. 1997 von Kolla *et al.* [87] als Risikofaktor ermittelt, gilt er derzeit nicht als gesicherter Vorhersageparameter für eine ECMO-Therapie [68, 71, 74]. Auch die vorliegenden Daten unterstützen die Hypothese, dass der Oxygenierungszustand eines Patienten alleine keine Aussagekraft besitzt, sondern der kritische Absolutwert einer Hypoxämie, der über das weitere Therapievorgehen entscheidet, individuell und patientenabhängig zu stellen ist [95].

Auch das Alter war im untersuchten Kollektiv nicht mit dem Überleben assoziiert. Hier wurde in mehreren Untersuchungen ein negativer Zusammenhang gefunden [75, 79, 81, 87]. Dies gilt insbesondere auch für eine Untersuchung an einem 600 Patienten umfassenden Kollektiv, das über den Zeitraum von 2002 bis 2006 erhoben wurde, und somit nach vergleichbaren technischen und intensivmedizinischen Standards behandelt wurde, und in dieser Hinsicht mit den vorliegenden Daten vergleichbar ist [74]. Auch die *Extracorporeal life support organization* (ELSO) weist auf ein schlechteres Outcome einer ECMO-Therapie bei fortgeschrittenem Alter hin, allerdings ohne eine genaue Altersbegrenzung festzulegen [79]. Der in unserem Kollektiv nicht erkennbare Zusammenhang mit dem Alter könnte darauf hinweisen, dass die Zahl an vollendeten Lebensjahren alleine keine Aussage über die wirkliche Komorbidität und den zu erwartenden Therapieerfolg zulässt.

Auch unterstützt die vorliegende Untersuchung die Annahme, dass die Genese des ARDS keinen Einfluss auf den Therapieerfolg hatte, wie zuletzt auch eine Metaanalyse von 2008 an ARDS-Patienten allgemein [96], und eine umfassende retrospektive Analyse an ECMO-Patienten zeigte [74]. Die unter anderem von Gattinoni [97] geprägte Hypothese, dass ein extrapulmonal und pulmonal ausgelöstes ARDS zwei verschiedene

Erkrankungen seien, hat unbestritten zum besseren Verständnis der Pathophysiologie des ARDS beigetragen. Insgesamt ist dieser Aspekt jedoch weniger als Prognosefaktor anzusehen, sondern hat seine Bedeutung in der Entwicklung zukünftiger Therapieansätze gefunden [98]. Des Weiteren ist einschränkend anzumerken, dass aufgrund der möglichen Koinzidenz beider Entstehungswege eine eindeutige Zuordnung nicht immer möglich ist [96, 99].

Auffallend ist die große Heterogenität der Grunderkrankungen und der ARDS auslösenden Ursachen. Der in der vorliegenden Untersuchung fehlende Zusammenhang der untersuchten Patientencharakteristika mit dem Überleben legt die Vermutung nahe, dass die Art der zugrunde liegenden Erkrankung für das Erholungspotential der Patienten von Bedeutung sein könnte, und als Kriterium für eine ECMO-Therapie heranzuziehen ist. So wurden in kleineren Fallstudien für Trauma-Patienten oder sich rapide verschlechternde Pneumonien vielversprechende Ergebnisse berichtet [71, 88, 100, 101], während bei zugrunde liegenden Karzinomerkrankungen aufgrund geringerer pulmonaler Reserven ein schlechteres Outcome zu erwarten ist [8]. Die 1473 ECMO-Patienten umfassende Auswertung des ELSO-Registers 2009 [74] fand jedoch keine unterschiedlichen Überlebensraten für genannte Entitäten.

Zusammenfassend kann gesagt werden, dass die genannten allgemeinen und ARDS-spezifischen Variablen, sowie die Schwere des ARDS, möglicherweise weniger entscheidende Kriterien für eine ECMO-Therapie darstellen könnten. Abschließend konnte nicht geklärt werden, ob und in welcher der Gruppen beispielsweise eine günstigere Verteilung an Grunderkrankungen vorlag, bzw. ob ein Zusammenhang des Alters oder P/F-Index mit dem Überleben bestand. Aufgrund der bisher ungeklärten Datenlage und der hohen Relevanz für die klinische Tätigkeit sollte dies Gegenstand weiterer Untersuchungen sein, beispielsweise im Rahmen von Subgruppenanalysen an größeren Patientenkollektiven [98].

4.2 Restitution der pulmonalen Dysfunktion und Rolle des Immunsystems

Obwohl das ARDS durch zahlreiche und unterschiedliche schädigende Einflüsse verursacht werden kann, sind die lokalen und systemischen Reaktionen, sowie das resultierende klinische Erscheinungsbild uniform. Die Läsion der alveolokapillären Membran, deren Dysfunktion mit resultierender Permeabilitätsstörung, sowie eine pulmonale

und extrapulmonale Inflammationsreaktion konnten als zentrales pathophysiologisches Äquivalent identifiziert werden [17] und sind derzeit nur unzureichend kausal durch pharmakologische Therapien zu beeinflussen [95]. Somit sind die Fähigkeiten der Lunge, das alveoläre Ödem zu beseitigen und die Wiederherstellung der pro- und antiinflammatorischen Balance von entscheidender Bedeutung für den Krankheitsverlauf [17, 102]. Vor diesem Hintergrund scheint eine unterschiedliche Entwicklung der untersuchten Kollektive denkbar, wie im Folgenden dargestellt werden soll.

Bedeutung des Erholungspotentials der Lunge

Während sich in beiden Gruppen vor Intervention und zu einem frühen Zeitpunkt nach ECMO-Beginn keine Unterschiede für Compliance und Oxygenierung zeigten, war nur in Überlebenden vor Therapieende ein deutlicher Anstieg der Compliance- und P/F-Index-Werte bei signifikanter Zurücknahme der Oxygenierung über die ECMO zu verzeichnen. Diese Verbesserung blieb auch nach dem Ende der ECMO-Therapie nachweisbar. In Nicht-Überlebenden war eine Entwöhnung von der ECMO nicht möglich, die Compliance war vor Therapieende unverändert niedrig verglichen zum Aufnahmewert. Dazu wurde eine Intensivierung der ECMO-Therapie für eine ausreichende Oxygenierung nötig. Die graduelle Verbesserung der Hypoxämie sowie steigende Compliancewerte kennzeichnen die Erholungsphase der Lunge. Beide könnten in der Gruppe der Überlebenden ein indirekter Hinweis auf einen Erhalt oder Wiederherstellung der Fähigkeit der Lunge gewesen sein, Flüssigkeit aus den Alveolen zu resorbieren. Dies geht mit verbesserter Oxygenierung und einer höheren Überlebenschance einher [17, 103, 104].

Persistierende Hypoxämien und ausbleibende Compliance-Anstiege dagegen werden mit einem Progress der Erkrankung im Sinne einer fibrosierenden Alveolitis in Verbindung gebracht [105, 106]. Dies könnte in Nicht-Überlebenden eine Erklärung für die fehlende Verbesserung des Gasaustausches und der Lungenfunktion sein. Allerdings ist zu beachten, dass auch in Überlebenden bei Entlassung von Intensivstation, sowie 30 Tage nach Beginn der Intervention bei 50% bzw. 42% der Patienten eine Beatmungsabhängigkeit vorhanden war. Was damit zu erklären ist, daß entweder die akute Erkrankung zu diesem Zeitpunkt noch nicht überwunden war oder dass der nach langer Beatmungsdauer zu erwartende langwierige Entwöhnungsprozess von der Beatmung

noch nicht abgeschlossen war. Dennoch könnte dies auch in Überlebenden, als ein Hinweis auf eine erfolgte Fibrosierung der Lunge gesehen werden [107].

Bedeutung der Inflammation im akuten Lungenversagen

Nicht nur der Verlust der endo- und epithelialen Integrität der Lunge, sondern auch das Ausmaß der systemischen Inflammationsreaktion und die hierfür vorliegende individuelle Suszeptibilität eines Patienten determiniert die Schwere eines akuten Lungenversagens [102, 108]. Alle Patienten erfüllten die Kriterien eines *systemic inflammatory response syndrome* (SIRS) vor Interventionsbeginn. In diesem Zusammenhang sind auch die Dysfunktionen anderer Organsysteme zu sehen, die in beiden Gruppen auftraten [108]. Der *SOFA*-Score zeigte für keine der Gruppen vor ECMO-Beginn eine höhere Rate an Organversagen. Jedoch zeichnete sich ein Trend zu einer höheren Inzidenz an akutem Nierenversagen bei Nicht-Überlebenden ab mit einem signifikant höheren Bedarf an CVVHDF im Verlauf der ECMO-Therapie. Das akute Nierenversagen gilt für Intensivpatienten als ein mit dem Überleben assoziierter unabhängiger Risikofaktor [74, 109, 110]. Dieser sogenannte *organ crosstalk* ist im akuten Lungenversagen ein bekanntes Phänomen [111], und könnte als prognoseentscheidender Hinweis auf eine progressive Inflammationsreaktion und deren fehlende Kontrolle in der Gruppe der Nicht-Überlebenden gewertet werden. Möglicherweise wurde das SIRS in den Nicht-Überlebenden durch die fortwährenden Umbauvorgänge im Zuge einer Fibrosierung der Lunge und Destruktion des Parenchyms unterhalten.

Für den Progress der Inflammationsreaktion in Nicht-Überlebenden spricht auch die Tatsache, dass in der vorliegenden Untersuchung meist ein therapierefraktäres Multiorganversagen den begrenzenden Faktor unter ECMO-Therapie darstellte. Dies wird allgemein als führende Todesursache des akuten Lungenversagens gewertet [112, 113].

Hinweise auf eine Ursache für die unterschiedliche Entwicklung der beiden Gruppen fanden sich in der vorliegenden Untersuchung nicht. Auch zeigte sich vor ECMO-Beginn in den erhobenen Gasaustausch- und Beatmungsparametern kein Hinweis für einen stärkeren primären pulmonalen Schaden in Nicht-Überlebenden. Auch, dass vor ECMO-Beginn ein Unterschied hinsichtlich eines relevanten VILI vorlag, scheint unwahrscheinlich, denn in der vorangegangenen Beatmungsdauer, die als negativer Out-

comeprädiktor mehrfach bestätigt wurde [74, 75, 87, 114], ergab sich quantitativ kein gruppenübergreifender Unterschied. Parameter zur Beatmungsqualität, der die entscheidendere Bedeutung obliegen könnte [74], wurden jedoch für diesen Zeitraum nicht erhoben. Somit kann der Aspekt der Vorschädigung der Lunge vor ECMO-Initiierung nicht abschließend geklärt werden. Er sollte jedoch in nachfolgenden Untersuchungen zur Beurteilung des Erfolges einer ECMO-Therapie im akuten Lungenversagen berücksichtigt werden.

Solange das Problem der Inflammationsreaktion des ARDS im Sinne kausaler Therapien nicht gelöst wird, bleibt einer der stärksten Kritikpunkte einer ECMO-Therapie bestehen: betroffene Patienten erliegen zwar nicht mehr einer lebensbedrohlichen Hypoxie, dafür aber einem Multiorganversagen. Sollten hierfür in Zukunft pharmakologische Therapien verfügbar werden, würde der Vorteil des Zeitgewinns für Diagnostik und Therapie durch Übernahme des Gasaustausches eines Patienten mehr an Bedeutung gewinnen. Zumal eine ECMO-Therapie eine lungenprotektive Beatmung garantiert, welche bisher als einzige mortalitätssenkende Maßnahme gilt [95]. Somit behält die ECMO-Therapie zunächst weiterhin den Status einer supportiven Maßnahme und der Therapieerfolg hängt auch vom Erholungspotential der Lunge ab [87].

4.3 Lungenprotektion unter ECMO-Therapie

Während der Übernahme des Gasaustausches durch den extrakorporalen Kreislauf soll das Erholungspotential der Lunge im Rahmen einer ultraprotektiven Beatmung optimal genutzt werden, indem durch Senkung der Beatmungsinvasivität eine Aggravierung der bestehenden Lungenveränderungen bzw. eine VILI-Entstehung *de novo* verhindert wird [86]. Insbesondere den durch hohen transpulmonalen Druck und inadäquate Tidalvolumina ausgelösten sogenannten *stress* und *strain* gilt es als initialen Auslöser eines VILI zu vermeiden [115].

Barotrauma

Eine 2014 durchgeführte internationale multizentrische Studie konnte zeigen, dass innerhalb der ersten drei Tage unter ECMO eine Plateaudrucksenkung $<30\text{cmH}_2\text{O}$ als Ziel einheitlich angestrebt, und erreicht wurde [116]. Auch in vorliegender Untersuchung war zwei Stunden nach Beginn der Gasaustauschübernahme durch die ECMO eine Deeskalierung der Beatmungseinstellungen möglich. Die Reduktion des Plateaud-

ruckes unter 35 cmH₂O zur Verminderung eines Barotraumas konnte in beiden Gruppen für alle druckkontrolliert beatmeten Patienten erreicht werden, sowohl zwei Stunden nach ECMO Beginn, als auch über den Beobachtungszeitraum von drei Tagen. Die Senkung des Plateaudrucks unter 30 cmH₂O gilt als letalitätssenkend [28], und wurde nicht für alle Patienten erreicht.

Eine Plateaudrucksenkung auf 25 cmH₂O gilt als empfohlenes Limit unter ECMO-Therapie [79]. Dies gelang in der vorliegenden Untersuchung in Überlebenden mehrheitlich durch stufenweise Plateaudrucksenkung über die Zeit erst 72 Stunden nach ECMO-Beginn. In Nicht-Überlebenden wurde dieses Ziel nicht erreicht, eine vergleichbare Plateaudrucksenkung war hier jedoch in allen Patienten möglich, die mehr als zwei Tage mit ECMO überlebten. Allerdings traf dies auf einen nur geringen Anteil der Nicht-Überlebenden zu. Somit konnte möglicherweise aufgrund des meist kürzeren Behandlungszeitraumes bei Nicht-Überlebenden eine Erholung der Lungenfunktion noch nicht erreicht oder sichtbar werden.

Volutrauma

Im schweren ARDS ist eine starke Verminderung des ventilerten Lungenvolumens anzunehmen [30, 117]. Die Reduktion der applizierten Tidalvolumina zur Förderung der Lungenerholung und Vermeidung einer weiteren Parenchymschädigung ist unerlässlich [28, 115]. Nach Optimierung der Beatmungseinstellungen wichen beide Gruppen vor ECMO-Beginn nur gering von den als letalitätssenkend geltenden Tidalvolumina von 6 ml/kg Idealgewicht ab [28]. Nach ECMO-Beginn fand in beiden Gruppen keine weitere Reduktion der Tidalvolumina statt. Auch im gesamten Verlauf wurden in beiden Gruppen überwiegend Volumina über 4 ml/kg_{IBW} registriert, und lagen somit über den angestrebten Zielwerten des internen Algorithmus von 3 bis 4 ml/kg_{IBW}. Es werden derzeit allgemein keine konkreten Tidalvolumina im Rahmen einer ECMO-Therapie empfohlen [79]. Terragni *et al.* konnten jedoch anhand von CT-Analysen und durch Messung pulmonaler Zytokinausschüttungen zeigen, dass eine Senkung des Tidalvolumens auf 6 ml/kg_{IBW} bei ARDS-Patienten möglicherweise nicht ausreichend ist [30], und stellten auch die weithin akzeptierte Limitierung der Plateaudrucksenkung auf 30 cmH₂O in Frage [28, 30]. Da die Höhe der applizierten Tidalvolumina im vorliegenden Patientengut im überwiegend druckkontrollierten Beatmungsmodus unmittelbar

vom eingestellten Plateaudruck abhing, ist anzunehmen, dass durch individuelle Adjustierung des Plateaudrucks und die dadurch bedingte weitere Senkung der Tidalvolumina eine zusätzliche Reduktion der Beatmungsinvasivität im Gesamten möglich gewesen wäre. Da jedoch bisher keine evidenzbasierten Empfehlungen für die Beatmung unter ECMO-Therapie existieren und verschiedene Konzepte akzeptabel scheinen [68], kann nicht gesagt werden, ob und welche Auswirkungen dies auf die vorliegenden Krankheitsverläufe gehabt hätte.

Reduktion der Sauerstofftoxizität

Werden Lungenareale hohen Sauerstoffkonzentrationen exponiert, kann dies nachweislich zur Schädigung der Lunge beitragen, sowie durch Hochregulation proinflammatorischer Zytokine und Aktivierung neutrophiler Granulozyten ein akutes Lungenversagen triggern [118-123]. Da während einer vv-ECMO-Therapie die Funktion des Gasaustausches vollständig oder partiell übernommen werden kann, sollte die F_iO_2 soweit wie möglich reduziert werden, um eine arterielle Sättigung über 85% aufrechtzuerhalten [69, 79].

Im vorliegenden Patientengut wurde die vor ECMO-Beginn eingestellte F_iO_2 von 100% nach Beginn der ECMO signifikant gesenkt, lag jedoch über den gesamten Verlauf bei allen Patienten dauerhaft über 50% mit der Ausnahme von zwei überlebenden Patienten. Hierunter lag die arterielle Sättigung beider Gruppen mehrheitlich zwischen 90 und 100%. Das Umdenken in der Behandlung des akuten Lungenversagens, von der Aufrechterhaltung eines normalen Gasaustausches abzuweichen, um weitere beatmungsassoziierte Schäden zu vermeiden, ist das wesentliche Prinzip einer konventionellen ARDS-Therapie [24, 27, 124, 125], und gilt auch bei Verwendung einer vv-ECMO [79]. Hierfür sollte ein Bewusstsein für das betreuende Personal geschaffen werden, um dem Bedürfnis, eine arterielle Sättigung unter 90% durch Steigerung der Beatmungsinvasivität zu vermeiden, entgegenzuwirken [79]. Aus retrospektiver Sicht sollte kritisch hinterfragt werden, ob eine weitere Reduktion der F_iO_2 unter die gesetzten Zielwerte von 40-100% zur Vermeidung einer weiteren Lungenschädigung eventuell möglich und sinnvoll gewesen wäre. Denn laut Sinclair *et al.* können auch mäßige Hyperoxien (F_iO_2 von 50%) zur Exazerbation eines VILI beitragen [123].

Atelektrauma

Eine weitere Maßnahme in der Behandlung des schweren akuten Lungenversagens, insbesondere unter ECMO-Therapie, ist die Anwendung eines *open lung*-Konzeptes [68, 69]. Dessen Anwendung ist jedoch umstritten, da im akuten Lungenversagen hierdurch bisher keine Senkung der Letalität nachgewiesen werden konnte [32-34]. Durch Anwendung hoher PEEP-Werte soll die beim ARDS nachgewiesene Inhomogenität pulmonaler Veränderungen reduziert und einem Atelektrauma mit nachfolgender pulmonaler Inflammation (Biotrauma) vorgebeugt werden [115, 126].

Da in beiden Gruppen vor ECMO-Beginn ein schweres ARDS vorlag, wurden folglich hohe PEEP-Einstellungen in die Beatmungsstrategie integriert, und in beiden Gruppen über den gesamten Beobachtungszeitraum angewandt. Gattinoni *et al.* konnten 2006 jedoch nachweisen, dass der Anteil rekrutierbarer Areale innerhalb von ARDS-Patienten stark variiert [124]. Der Benefit einer hohen PEEP-Einstellung zur Vermeidung des zyklischen intratidalen Wiederöffnens und Kollabierens von Lungenarealen betrifft unter dieser Vorstellung vorwiegend die Patienten, bei denen zusätzliche Areale rekrutierbar sind [35]. Im Vergleich zu Überlebenden könnte die fehlende Verbesserung des Gasaustausches und der Compliance bei Nicht-Überlebenden bis Interventionsende auf eine ausbleibende Rekrutierung zusätzlicher Lungenareale und Konsolidierung kollabierter Lungenbereiche hinweisen, sodass sich in der Folge mehr Hyperinflation gesunder Areale eingestellt haben könnte. Somit könnte eine hohe PEEP-Strategie nach dem Konzept von Gattinoni *et al.* möglicherweise schädigende Wirkung gehabt haben [124, 127-131]. Folglich könnte der hierdurch verursachte *stress* und *strain* in Nicht-Überlebenden eine mögliche Ursache für eine stärkere Inflammationsreaktion gewesen sein. Einschränkend muss gesagt werden, dass in der vorliegenden Arbeit keine computertomographischen Analysen durchgeführt wurden, und anatomische und funktionelle Heilungsprozesse der Lunge dissoziiert ablaufen können [124]. Das bedeutet, dass die an arteriellen Oxygenierungsvariablen festgemachte verbesserte Oxygenierungsfunktion der Lunge nicht zwingend durch anatomische Veränderungen bedingt ist. In diesem Zusammenhang scheint eine individuelle Anpassung der Beatmung durch Kenntnis der anatomischen Verhältnisse nach Durchführung von CT-Analysen oder auch anderen bildgebenden Verfahren wie die Elektroimpedanztomographie [132] zur Klärung einer adäquateren PEEP-Einstellung als sinnvoll [124].

4.4 Assoziation des Laktatwertes und Multiorganversagens mit Überleben

Im vorliegenden Patientengut war die vorübergehende partielle bis totale Übernahme des Gasaustausches durch die ECMO möglich. In beiden Gruppen konnte die Hypoxämie unter der ECMO-Therapie beseitigt werden. Die P_aO_2 -Werte erreichten oder überschritten den definierten Zielbereich von 60 bis 80 mmHg. Die arterielle Sättigung erfüllte den empfohlenen Bereich von >85% [68, 79]. Insbesondere war in beiden Gruppen eine effektive Senkung des P_aCO_2 bei niedrigem Minutenvolumen möglich, sodass davon auszugehen ist, dass in beiden Gruppen der Einfluss einer respiratorischen Azidose nach ECMO-Beginn auf den Säure-Basenhaushalt minimal war. Insgesamt scheinen hinsichtlich der extrakorporalen Oxygenierung und Decarboxylierung keine klinisch relevanten Unterschiede zwischen den Gruppen entstanden zu sein. Auffallend ist jedoch die unterschiedliche Entwicklung der metabolischen Azidose. Trotz Beseitigung der respiratorischen Azidose-Komponente stieg in Nicht-Überlebenden im Gegensatz zu Überlebenden nach ECMO-Beginn der pH-Wert nicht statistisch signifikant an bei gleichzeitigem Anstieg des Laktatpiegels. In Überlebenden waren die Laktat-Werte rückläufig. Da die Höhe des Laktat-Wertes wie auch die Laktat-Clearance mit dem Überleben assoziiert sind [133-139], scheint hier ein klinisch relevanter Gruppenunterschied vorzuliegen, der möglicherweise in Zusammenhang mit dem Überleben steht.

Ursachen der Laktatazidose

Zunächst gilt ein erhöhter Laktat-Wert unter anderem als Marker für anaerobe Stoffwechselprozesse innerhalb eines Organismus, sodass für beide Gruppen in Anbetracht der Gesamtsituation eine *Typ A*-Laktatazidose bei inadäquater Sauerstoffversorgung anzunehmen ist [133].

An der sich unterschiedlich entwickelnden Laktatazidose sind unter Einbeziehung weiterer untersuchter Variablen zusätzliche Gruppenunterschiede ableitbar. Zum einen könnten die Laktatanstiege in Nicht-Überlebenden durch eine instabilere kardiale Symptomatik bedingt sein, die sich kurz nach ECMO-Beginn sowie vor allem vor Therapieende in einem deutlich höheren Noradrenalinbedarf und gleichzeitig niedrigerem MAP und höheren Herzfrequenzen manifestiert. Im Rahmen eines zu geringen Herzzeitvolumens oder eines prolongierten Schocks direkt nach ECMO-Beginn, sowie aufgrund einer okkulten Schocksymptomatik könnte es in Nicht-Überlebenden zu einer persistierenden Organhypoperfusion mit Laktatanstieg gekommen sein [140-144]. In

der Folge hat, bei einer vergleichbaren arteriellen Oxygenierung des Blutes in beiden Gruppen, in Nicht-Überlebenden der über die vv-ECMO zugeführte Sauerstoff offenbar nicht zur Steigerung des Sauerstoffangebots geführt, welches neben der arteriellen Sauerstoffsättigung in erster Line vom Herzzeitvolumen und Hämoglobingehalt bestimmt wird.

In diesem Zusammenhang könnte auch die hohe PEEP-Strategie im Rahmen des *open lung*-Konzeptes durch Verminderung des Herzzeitvolumens sowie durch Beeinträchtigung der myokardialen Kontraktilität einen zusätzlichen negativen und klinisch relevanten Einfluss auf die Hämodynamik gehabt haben [145, 146]. Allerdings waren beide Gruppen diesem Einfluss ausgesetzt, zumal in Untersuchungen gezeigt werden konnte, dass bei einer verminderten Compliance durch Erhöhung des Atemwegsdruckes eine intrathorakale Drucksteigerung weniger stark ausgeprägt war [147, 148]. Ob eine Umkanülierung auf eine va-ECMO-Therapie in bestimmten Fällen die adäquatere Maßnahme gewesen wäre, kann retrospektiv nicht beurteilt werden, zumal hier durch retrograde Oxygenierung der Aorta eine Minderversorgung von Koronarien und Gehirn möglich ist [149]. Derzeit gilt eine vv-ECMO-Therapie als erste Wahl bei ARDS-Patienten [74].

Einschränkend muss gesagt werden, dass aufgrund der aktuellen Datenlage routinemäßig kein Pulmonalkatheter eingeschwenkt wurde [150]. Somit liegen keine Daten vor, um eine kardiale Ursache bzw. ein Missverhältnis von Sauerstoffangebot und -verbrauch für die vorliegenden unterschiedlichen Laktatentwicklungen systematisch zu verifizieren.

Sauerstoffschuld und Konsequenzen für die ECMO-Indikationsstellung

Andererseits wäre angesichts der tendenziell höheren Laktat-Werte in Nicht-Überlebenden vor ECMO-Beginn inklusive des rasanten Anstiegs kurz danach eine höhere Sauerstoffschuld vor ECMO-Anlage als Ursache für die unterschiedlichen Laktatentwicklungen zwischen den Gruppen denkbar. Zwar kann davon ausgegangen werden, dass beide Gruppen aufgrund gleicher Anzahl an Beatmungstagen und gleicher Stundenzahl bis ECMO-Intervention gleich schnell an die ECMO angeschlossen wurden, möglicherweise hat man in Nicht-Überlebenden aber eine Reversibilität hinsichtlich hypoxischer Organschäden verpasst. Dazu scheint die Entwicklung einer Sauerstoffschuld unter ECMO im Allgemeinen unwahrscheinlich [75]. Mehrfach wurde von Auto-

ren berichtet, dass eine frühere Indikationsstellung für eine ECMO-Therapie möglicherweise mit einem besseren Outcome assoziiert ist, da eine hierdurch erfolgende Organprotektion bei bereits irreversiblen Organschäden keinen Nutzen bringt [73, 88]. Dieser Aspekt wurde im Rahmen der 2011 begonnenen *EOLIA*-Studie aufgegriffen [78], die eine frühe ECMO-Implantation bei fehlender Besserung durch konservative Therapien bereits drei bis sechs Stunden nach ARDS-Diagnosestellung mit einer konventionellen Beatmungsstrategie vergleicht. Möglicherweise wird dies zur Reevaluation der Indikation einer ECMO-Therapie führen, und die ECMO als derzeit geltende *Rescue*-Maßnahme bei akutem Lungenversagen revidieren.

Bei Interpretation der Laktat-Werte ist zu beachten, dass angesichts des heterogenen Patientenguts unabhängig von einem hypoxischen Geschehen weitere Ursachen einen Laktatanstieg bewirken können, wie dies beispielsweise bei Sepsispatienten im Rahmen der Inhibition des Pyruvatmetabolismus der Fall sein kann [139]. Außerdem sind möglicherweise auch pulmonale Laktatausschüttungen im Rahmen des Lungenversagens selbst zu berücksichtigen, die möglicherweise nicht hypoxiebedingt sind und mit der Schwere des ARDS korrelieren [151].

Neben der Lunge und den Puffersystemen des Blutes trägt die Nierenfunktion zur Regulation des Säure- Basen-Haushaltes bei. Die höheren Laktat-Werte der Nicht-Überlebenden könnten somit nicht nur hypoxiebedingt sein, sondern auch durch eine verminderte Clearance im Rahmen der inflammationsbedingten Dysfunktion der Niere entstanden sein. Als Hinweis hierfür kann die höhere Rate an akuten Nierenversagen im Sinne eines höheren Bedarfs einer CVVHDF in Nicht-Überlebenden angesehen werden.

Abschließend sei daraufhin gewiesen, dass bei 42% der Nicht-Überlebenden ein extrapulmonaler Auslöser des ARDS registriert wurde, so dass hier das akute Lungenversagen an sich als distales Organ in einem systemischen Inflammationsprozess und somit als Teil des Multiorganversagens zu begreifen ist. Die pathophysiologischen Zusammenhänge der Wechselwirkungen zwischen Multiorganversagen und ARDS sind komplex und bisher nicht ausreichend geklärt [152].

Letztendlich scheint in der vorliegenden Untersuchung ein Zusammenhang eines hypoxischen Geschehens mit dem Überleben zu bestehen. Das Versagen der Intervention in

Nicht-Überlebenden wurde jedoch angesichts der diagnostizierten Todesursachen möglicherweise mehr durch ein Multiorganversagen als Endstrecke einer unkontrollierten Inflammationsreaktion und weniger durch eine Hypoxie unter ECMO-Therapie determiniert. Zur weiteren Differenzierung sollten angesichts der diskutierten Zusammenhänge in zukünftigen Untersuchungen die Dauer der Hypoxie vor ECMO-Implantation, Parameter zur Objektivierung der Inflammation, sowie die Hämodynamik genauer berücksichtigt werden.

4.5 Sicherheit der ECMO-Anwendung

Trotz immenser technischer Weiterentwicklungen wird die extrakorporale Membranoxygenierung in der Therapie des akuten Lungenversagens bei Erwachsenen nicht zuletzt aufgrund möglicher lebensbedrohlicher Komplikationen kontrovers diskutiert [59]. Alle technischen und patientenbezogenen Komplikationen konnten in der vorliegenden Untersuchung erfolgreich gelöst werden, und standen nicht direkt in Zusammenhang mit dem Überleben. Laut einer aktuellen Studie scheint jedoch eine Assoziation von Komplikationen mit einer erhöhten Letalität zu bestehen [74].

Dennoch war die Gesamt-ECMO-Dauer in neueren Untersuchungen wie auch in der vorliegenden nicht negativ mit dem Überleben assoziiert [74]. Insbesondere wurden keine lebensbedrohlichen Blutungen registriert, die früher eine hohe Letalität bedingten oder zum Interventionsabbruch führten [67]. Des Weiteren konnte aufgrund der heparinbeschichteten Systeme in mehreren Patienten ohne Auftreten unerwünschter Ereignisse zu Beginn auf eine Antikoagulation verzichtet werden, sodass diesen die ECMO als potentiell lebensrettende Maßnahme nicht vorenthalten werden musste. Allerdings ist zu beachten, dass eine venöse Thrombosierung, die langfristig gesehen eine häufige Ursache für späte Todesfälle darstellt [75], nicht bei allen Patienten vermeidbar gewesen ist. Langzeitverläufe wurden hierzu jedoch nicht erhoben. Insgesamt betrachtet scheint jedoch die Annahme gerechtfertigt, dass unter Verwendung moderner ECMO-Systeme die auftretenden Komplikationen zugunsten einer ECMO-Therapie in Kauf genommen werden können, wie Hemmila *et al.* bereits 2004 berichteten [75].

4.6 Letalität

Die Letalität des vorliegenden Patientenkollektivs beträgt 52% und ist somit mit der umfassenden Auswertung des *ELSO*-Registers von 2002 bis 2009, die eine Überlebensrate von 50% für eine vv-ECMO Therapie veröffentlichte, sowie mit dem Ergebnis bisheriger ECMO-Studien vergleichbar [71, 74, 75, 81, 87]. Dazu wurde unter Anwendung einer ECMO-Therapie die untersucherunabhängige, d.h. die mit Letalitäts-Scores ermittelte und somit vorausgesagte Letalität nicht überschritten. Die ausbleibende Letalitätssenkung einer im akuten Lungenversagen angewandten ECMO-Therapie scheint bei verbesserten Therapiebedingungen den stetig erweiterten Einschlusskriterien geschuldet, wodurch ein immer morbider und heterogener werdendes Patientengut generiert wird [74]. Ein liberalerer Umgang mit Ein- und Ausschlusskriterien wurde auch in der vorliegenden Untersuchung beobachtet. Beispielsweise führte das bisher als absolute Kontraindikation für eine ECMO-Therapie geltende Auftreten eines <72h aufgetretenen Schädelhirntrauma aufgrund der Kontraindikation für eine iv-Antikoagulation nicht zur Ablehnung einer ECMO-Therapie.

Insbesondere ist in diesem Zusammenhang auch auf einen möglichen Einfluss des im Vergleich zu anderen Studien hohen Patientenalters von 58 (53-67) Jahren auf die Letalität zu verweisen. Gerade für junge Erwachsene wurden mehrfach höhere Überlebensraten bis zu 80% im Rahmen einer ECMO-Therapie berichtet [81, 84], während ein fortgeschrittenes Alter mit einem schlechteren Outcome assoziiert zu sein scheint [74, 79].

Außerdem kann der mögliche Einfluss einer Lernkurve des erstmalig auf der Intensivstation eingesetzten extrakorporalen Verfahrens nicht ausgeschlossen werden [74]. Insgesamt ist jedoch zu bemerken, dass die untersuchte Intervention als *Rescue*-Maßnahme Anwendung findet, und möglicherweise bisher erzielte Überlebensraten einschließlich der hier vorliegenden für eine derartige Therapie nicht zufriedenstellend, aber akzeptabel erscheinen [81].

4.7 Einschränkungen

Die Einschränkungen der Arbeit liegen im retrospektiven Charakter der Studie. Die Erhebung der Verlaufsparemeter erfolgte somit nicht unter standardisierten Bedingungen. Dazu wurden die Daten monozentrisch erfasst. Außerdem verringerten sich durch

das teils frühe Versterben der Patienten in der Gruppe der Nicht-Überlebenden die Fallzahlen im zeitlichen Verlauf. Ein aussagekräftiger statistischer Vergleich der VerlaufsvARIABLEN zwischen den untersuchten Gruppen konnte somit nur zur drei Zeitpunkten durchgeführt werden. Folglich bildet dies nur einen relativ kleinen Teil der erhobenen Datenmenge ab. Des Weiteren wurde die Compliance der Lunge nicht unter statischen Bedingungen in der *no flow*-Phase über das Beatmungsgerät gemessen, sondern näherungsweise berechnet. Da die erhobenen Prognose-Scores sowie der SOFA-Score einen Zeitraum von 24 Stunden erfassen, und dort eine ECMO-Therapie selbst als Intervention keine Berücksichtigung findet, ist hierdurch eine Verzerrung der Score-Werte nicht auszuschließen. Letztlich schließt die 30-Tages-Letalität auch Patienten ein, die durch Verlegung in andere Zentren extern weiterbehandelt wurden.

4.8 Schlussfolgerungen

Erfasste patientenbezogene Variablen wie die initiale Schwere des ARDS, der P/F-Index, das Alter und auch die Genese des ARDS stellten keine verlässlichen Prognoseparameter bei einer vv-ECMO Therapie dar.

Die Analyse der vor, während und nach ECMO-Therapie erfassten Daten zu Beatmung, Gasaustausch und Hämodynamik zeigt, dass unter Verwendung einer vv-ECMO Therapie eine deutliche Reduktion der Beatmungsinvasivität im Sinne einer lungenprotektiven Beatmung in beiden Patientengruppen erzielt werden konnte.

Der Laktatwert war bei verstorbenen Patienten erhöht. Ob die hohen Laktatwerte möglicherweise durch einen frühzeitigeren Beginn einer ECMO-Therapie vermieden werden könnten bleibt offen.

Die Auswertung der erfassten patientenbezogenen und technischen Komplikationen unter ECMO-Therapie zeigte, dass die Anwendung der vv-ECMO das Überleben nicht negativ beeinflusste. Dies weist somit auf eine hohe Sicherheit der angewandten Methode hin.

Insgesamt war die in der vorliegenden Arbeit beobachtete hohe Mortalitätsrate mit der anderer Untersuchungen bei ähnlichem Patientengut vergleichbar.

Weitere Parameter, wie z.B. eine parallel vorliegende Grunderkrankung, oder möglicherweise serologische Biomarker sollten Gegenstand weitere Untersuchungen an größeren Patientenkollektiven sein, um ein Therapieansprechen vorhersagen zu können.

5 Zusammenfassung

Es wurde eine retrospektive Analyse an 25 Patienten durchgeführt, die aufgrund eines akuten Lungenversagens einer ECMO-Therapie zugeführt wurden.

Allgemeine und ARDS-spezifische Kriterien, sowie die Schwere des ARDS schienen keinen Einfluss auf einen Therapieerfolg zu haben.

Es konnte gezeigt werden, dass die Entwicklung eines Multiorganversagens und nicht die arterielle Hypoxie den entscheidenden Faktor für das Überleben darstellte. Aufgrund fehlender kausaler Therapiemöglichkeiten des ARDS kommt dem Erholungspotential der Lunge weiterhin eine entscheidende Bedeutung zu. Zu allen Zeitpunkten konnte durch das miniaturisierte ECMO-System ein effektiver Gasaustausch unter einer lungenprotektiven Ventilation gewährleistet werden.

Verbessert werden könnte eine noch konsequentere Reduzierung der Beatmungsinvasivität nach Initiierung der ECMO. Möglicherweise könnte eine Optimierung der Beatmung erreicht werden, indem man diese an die individuellen anatomischen Verhältnisse eines Patienten adaptiert, beispielsweise durch Anwendung bildgebender Verfahren.

Die Entwicklung einer metabolischen Azidose war mit einer erhöhten Mortalität assoziiert. In diesem Zusammenhang sollte die Indikationsstellung einer vv-ECMO im Schock überprüft werden, da die vv-ECMO zwei wesentliche Determinanten des Sauerstoffangebots, das Herzzeitvolumen und den Hämoglobingehalt, nicht unmittelbar verbessert.

Die Mortalität der ECMO-Therapie war insgesamt hoch, ist aber den Ergebnissen anderer Zentren vergleichbar. Dazu konnte gezeigt werden, dass der Einsatz moderner ECMO-Systeme sicher ist und mit einer akzeptablen Rate an Komplikationen einhergeht, welche meist erfolgreich behandelt werden können.

6 Literaturverzeichnis

1. Bernard, G.R., *Acute respiratory distress syndrome: a historical perspective*. Am J Respir Crit Care Med, 2005. **172**(7): p. 798-806.
2. Ashbaugh, D.G., et al., *Acute respiratory distress in adults*. Lancet, 1967. **2**(7511): p. 319-23.
3. Murray, J.F., et al., *An expanded definition of the adult respiratory distress syndrome*. Am Rev Respir Dis, 1988. **138**(3): p. 720-3.
4. Bernard, G.R., et al., *The American-European Consensus Conference on ARDS. Definitions, mechanisms, relevant outcomes, and clinical trial coordination*. Am J Respir Crit Care Med, 1994. **149**(3 Pt 1): p. 818-24.
5. Ranieri, V.M., et al., *Acute respiratory distress syndrome: the Berlin Definition*. JAMA, 2012. **307**(23): p. 2526-33.
6. Pierrakos, C., et al., *Acute respiratory distress syndrome: pathophysiology and therapeutic options*. J Clin Med Res, 2012. **4**(1): p. 7-16.
7. Azoulay, E. and B. Schlemmer, *Diagnostic strategy in cancer patients with acute respiratory failure*. Intensive Care Med, 2006. **32**(6): p. 808-22.
8. Gow, K.W., et al., *Extracorporeal life support for adults with malignancy and respiratory or cardiac failure: The Extracorporeal Life Support experience*. Am J Surg, 2010. **199**(5): p. 669-75.
9. Rubenfeld, G.D., et al., *Incidence and outcomes of acute lung injury*. N Engl J Med, 2005. **353**(16): p. 1685-93.
10. Milberg, J.A., et al., *Improved survival of patients with acute respiratory distress syndrome (ARDS): 1983-1993*. JAMA, 1995. **273**(4): p. 306-9.
11. Stapleton, R.D., et al., *Causes and timing of death in patients with ARDS*. Chest, 2005. **128**(2): p. 525-32.
12. Navarrete-Navarro, P., et al., *Acute respiratory distress syndrome among trauma patients: trends in ICU mortality, risk factors, complications and resource utilization*. Intensive Care Med, 2001. **27**(7): p. 1133-40.
13. Rocco Jr, T.R., et al., *A 9-year, single-institution, retrospective review of death rate and prognostic factors in adult respiratory distress syndrome*. Ann Surg, 2001. **233**(3): p. 414-22.
14. Abel, S.J., et al., *Reduced mortality in association with the acute respiratory distress syndrome (ARDS)*. Thorax, 1998. **53**(4): p. 292-4.
15. Zambon, M. and J.L. Vincent, *Mortality rates for patients with acute lung injury/ARDS have decreased over time*. Chest, 2008. **133**(5): p. 1120-7.
16. Phua, J., et al., *Has mortality from acute respiratory distress syndrome decreased over time?: A systematic review*. Am J Respir Crit Care Med, 2009. **179**(3): p. 220-7.
17. Ware, L.B. and M.A. Matthay, *The acute respiratory distress syndrome*. N Engl J Med, 2000. **342**(18): p. 1334-49.

18. Gattinoni, L. and A. Pesenti, *The concept of "baby lung"*. Intensive Care Med, 2005. **31**(6): p. 776-84.
19. Gattinoni, L., et al., *Lung structure and function in different stages of severe adult respiratory distress syndrome*. JAMA, 1994. **271**(22): p. 1772-9.
20. Slutsky, A.S., *Lung injury caused by mechanical ventilation*. Chest, 1999. **116**(1 Suppl): p. 9S-15S.
21. Pontoppidan, H., B. Geffin, and E. Lowenstein, *Acute respiratory failure in the adult*. 3. N Engl J Med, 1972. **287**(16): p. 799-806.
22. Dreyfuss, D. and G. Saumon, *Ventilator-induced lung injury: lessons from experimental studies*. Am J Respir Crit Care Med, 1998. **157**(1): p. 294-323.
23. Malhotra, A., *Low-tidal-volume ventilation in the acute respiratory distress syndrome*. N Engl J Med, 2007. **357**(11): p. 1113-20.
24. Hickling, K.G., S.J. Henderson, and R. Jackson, *Low mortality associated with low volume pressure limited ventilation with permissive hypercapnia in severe adult respiratory distress syndrome*. Intensive Care Med, 1990. **16**(6): p. 372-7.
25. Webb, H.H. and D.F. Tierney, *Experimental pulmonary edema due to intermittent positive pressure ventilation with high inflation pressures. Protection by positive end-expiratory pressure*. Am Rev Respir Dis, 1974. **110**(5): p. 556-65.
26. Dreyfuss, D., et al., *Intermittent positive-pressure hyperventilation with high inflation pressures produces pulmonary microvascular injury in rats*. Am Rev Respir Dis, 1985. **132**(4): p. 880-4.
27. Kolobow, T., et al., *Severe impairment in lung function induced by high peak airway pressure during mechanical ventilation. An experimental study*. Am Rev Respir Dis, 1987. **135**(2): p. 312-5.
28. *Ventilation with lower tidal volumes as compared with traditional tidal volumes for acute lung injury and the acute respiratory distress syndrome. The Acute Respiratory Distress Syndrome Network*. N Engl J Med, 2000. **342**(18): p. 1301-8.
29. Dreyfuss, D., et al., *High inflation pressure pulmonary edema. Respective effects of high airway pressure, high tidal volume, and positive end-expiratory pressure*. Am Rev Respir Dis, 1988. **137**(5): p. 1159-64.
30. Terragni, P.P., et al., *Tidal hyperinflation during low tidal volume ventilation in acute respiratory distress syndrome*. Am J Respir Crit Care Med, 2007. **175**(2): p. 160-6.
31. Muscedere, J.G., et al., *Tidal ventilation at low airway pressures can augment lung injury*. Am J Respir Crit Care Med, 1994. **149**(5): p. 1327-34.
32. Brower, R.G., et al., *Higher versus lower positive end-expiratory pressures in patients with the acute respiratory distress syndrome*. N Engl J Med, 2004. **351**(4): p. 327-36.
33. Meade, M.O., et al., *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): p. 637-45.

34. Mercat, A., et al., *Positive end-expiratory pressure setting in adults with acute lung injury and acute respiratory distress syndrome: a randomized controlled trial*. JAMA, 2008. **299**(6): p. 646-55.
35. Gattinoni, L. and P. Caironi, *Refining ventilatory treatment for acute lung injury and acute respiratory distress syndrome*. JAMA, 2008. **299**(6): p. 691-3.
36. Briel, M., et al., *Higher vs lower positive end-expiratory pressure in patients with acute lung injury and acute respiratory distress syndrome: systematic review and meta-analysis*. JAMA, 2010. **303**(9): p. 865-73.
37. Young, D., et al., *High-frequency oscillation for acute respiratory distress syndrome*. N Engl J Med, 2013. **368**(9): p. 806-13.
38. Ferguson, N.D., et al., *High-frequency oscillation in early acute respiratory distress syndrome*. N Engl J Med, 2013. **368**(9): p. 795-805.
39. Taccone, P., et al., *Prone positioning in patients with moderate and severe acute respiratory distress syndrome: a randomized controlled trial*. JAMA, 2009. **302**(18): p. 1977-84.
40. Sud, S., et al., *Prone ventilation reduces mortality in patients with acute respiratory failure and severe hypoxemia: systematic review and meta-analysis*. Intensive Care Med, 2010. **36**(4): p. 585-99.
41. Guerin, C., et al., *Prone positioning in severe acute respiratory distress syndrome*. N Engl J Med, 2013. **368**(23): p. 2159-68.
42. Litmathe, J., et al., *Prone and ECMO - a contradiction per se?* Perfusion, 2012. **27**(1): p. 78-82.
43. Muellenbach, R.M., N. Roewer, and M. Kredel, *Kinetic therapy in ARDS patients treated with extracorporeal membrane oxygenation*. Perfusion, 2012. **27**(5): p. 448-9.
44. Sakr, Y., et al., *High tidal volume and positive fluid balance are associated with worse outcome in acute lung injury*. Chest, 2005. **128**(5): p. 3098-108.
45. Wiedemann, H.P., et al., *Comparison of two fluid-management strategies in acute lung injury*. N Engl J Med, 2006. **354**(24): p. 2564-75.
46. Dellinger, R.P., et al., *Surviving sepsis campaign: international guidelines for management of severe sepsis and septic shock: 2012*. Crit Care Med, 2013. **41**(2): p. 580-637.
47. Afshari, A., et al., *Inhaled nitric oxide for acute respiratory distress syndrome (ARDS) and acute lung injury in children and adults*. Cochrane Database Syst Rev, 2010(7): p. CD002787.
48. Afshari, A., et al., *Inhaled nitric oxide for acute respiratory distress syndrome and acute lung injury in adults and children: a systematic review with meta-analysis and trial sequential analysis*. Anesth Analg, 2011. **112**(6): p. 1411-21.
49. Adhikari, N.K., et al., *Effect of nitric oxide on oxygenation and mortality in acute lung injury: systematic review and meta-analysis*. BMJ, 2007. **334**(7597): p. 779.
50. Rocco, P.R., et al., *Effect of corticosteroid on lung parenchyma remodeling at an early phase of acute lung injury*. Am J Respir Crit Care Med, 2003. **168**(6): p. 677-84.

51. Agarwal, R., et al., *Do glucocorticoids decrease mortality in acute respiratory distress syndrome? A meta-analysis*. *Respirology*, 2007. **12**(4): p. 585-90.
52. Meduri, G.U., et al., *Methylprednisolone infusion in early severe ARDS: results of a randomized controlled trial*. *Chest*, 2007. **131**(4): p. 954-63.
53. Adhikari, N., K.E. Burns, and M.O. Meade, *Pharmacologic therapies for adults with acute lung injury and acute respiratory distress syndrome*. *Cochrane Database Syst Rev*, 2004(4): p. CD004477.
54. Spragg, R.G., et al., *Effect of recombinant surfactant protein C-based surfactant on the acute respiratory distress syndrome*. *N Engl J Med*, 2004. **351**(9): p. 884-92.
55. Gao Smith, F., et al., *Effect of intravenous beta-2 agonist treatment on clinical outcomes in acute respiratory distress syndrome (BALTI-2): a multicentre, randomised controlled trial*. *Lancet*, 2012. **379**(9812): p. 229-35.
56. Matthay, M.A., et al., *Randomized, placebo-controlled clinical trial of an aerosolized beta(2)-agonist for treatment of acute lung injury*. *Am J Respir Crit Care Med*, 2011. **184**(5): p. 561-8.
57. Spieth, P.M. and H. Zhang, *Pharmacological therapies for acute respiratory distress syndrome*. *Curr Opin Crit Care*, 2013. **20**(1):p. 113-21
58. Hill, J.D., et al., *Prolonged extracorporeal oxygenation for acute post-traumatic respiratory failure (shock-lung syndrome). Use of the Bramson membrane lung*. *N Engl J Med*, 1972. **286**(12): p. 629-34.
59. MacLaren, G., A. Combes, and R.H. Bartlett, *Contemporary extracorporeal membrane oxygenation for adult respiratory failure: life support in the new era*. *Intensive Care Med*, 2012. **38**(2): p. 210-20.
60. Florchinger, B., et al., *Pumpless extracorporeal lung assist: a 10-year institutional experience*. *Ann Thorac Surg*, 2008. **86**(2): p. 410-7; discussion 417.
61. Puehler T., P.A., Haneya A., Camboni D., Schmid C., *Extrakorporale Membranoxygenierung Altes Tool in neuem Glanz? Z Herz-Thorax-Gefäßchir* 2011. **25:209-216**.
62. C.Schmid, A.P., *Leitfaden Extrakorporale Zirkulation Springer Medizin Verlag Heidelberg* 2011, 2011.
63. Bisdas, T., et al., *Vascular complications in patients undergoing femoral cannulation for extracorporeal membrane oxygenation support*. *Ann Thorac Surg*, 2011. **92**(2): p. 626-31.
64. Bavaria, J.E., et al., *Changes in left ventricular systolic wall stress during biventricular circulatory assistance*. *Ann Thorac Surg*, 1988. **45**(5): p. 526-32.
65. *UK collaborative randomised trial of neonatal extracorporeal membrane oxygenation. UK Collaborative ECMO Trail Group*. *Lancet*, 1996. **348**(9020): p. 75-82.
66. Green, T.P., et al., *The impact of extracorporeal membrane oxygenation on survival in pediatric patients with acute respiratory failure. Pediatric Critical Care Study Group*. *Crit Care Med*, 1996. **24**(2): p. 323-9.

67. Zapol, W.M., et al., *Extracorporeal membrane oxygenation in severe acute respiratory failure. A randomized prospective study.* JAMA, 1979. **242**(20): p. 2193-6.
68. Brodie, D. and M. Bacchetta, *Extracorporeal membrane oxygenation for ARDS in adults.* N Engl J Med, 2011. **365**(20): p. 1905-14.
69. Combes, A., et al., *Extracorporeal membrane oxygenation for respiratory failure in adults.* Curr Opin Crit Care, 2012. **18**(1): p. 99-104.
70. Bartlett, R.H., *Extracorporeal life support in the management of severe respiratory failure.* Clin Chest Med, 2000. **21**(3): p. 555-61.
71. Beiderlinden, M., et al., *Treatment of severe acute respiratory distress syndrome: role of extracorporeal gas exchange.* Intensive Care Med, 2006. **32**(10): p. 1627-31.
72. Lewandowski, K., et al., *High survival rate in 122 ARDS patients managed according to a clinical algorithm including extracorporeal membrane oxygenation.* Intensive Care Med, 1997. **23**(8): p. 819-35.
73. Mols, G., et al., *Extracorporeal membrane oxygenation: a ten-year experience.* Am J Surg, 2000. **180**(2): p. 144-54.
74. Brogan, T.V., et al., *Extracorporeal membrane oxygenation in adults with severe respiratory failure: a multi-center database.* Intensive Care Med, 2009. **35**(12): p. 2105-14.
75. Hemmila, M.R., et al., *Extracorporeal life support for severe acute respiratory distress syndrome in adults.* Ann Surg, 2004. **240**(4): p. 595-605; discussion 605-7.
76. Davies, A., et al., *Extracorporeal Membrane Oxygenation for 2009 Influenza A(H1N1) Acute Respiratory Distress Syndrome.* JAMA, 2009. **302**(17): p. 1888-95.
77. Peek, G.J., et al., *Efficacy and economic assessment of conventional ventilatory support versus extracorporeal membrane oxygenation for severe adult respiratory failure (CESAR): a multicentre randomised controlled trial.* Lancet, 2009. **374**(9698): p. 1351-63.
78. Assistance Publique - Hôpitaux de Paris, *Extracorporeal Membrane Oxygenation (ECMO) for Severe Acute Respiratory Distress Syndrome (ARDS).* In: ClinicalTrials.gov [Internet]. Bethesda (MD): National Library of Medicine (US). 2000- [cited 2013 Feb 20th]. NLM Identifier: NCT01470703. Available from: <http://clinicaltrials.gov/show/NCT01470703>.
79. ELSO Adult Respiratory Failure Supplement to the ELSO General Guidelines Version 1.3, Dezember 2013
80. Schmid, C., et al., *Venovenous extracorporeal membrane oxygenation for acute lung failure in adults.* J Heart Lung Transplant, 2012. **31**(1): p. 9-15.
81. Muller, T., et al., *A new miniaturized system for extracorporeal membrane oxygenation in adult respiratory failure.* Crit Care, 2009. **13**(6): p. R205.
82. Frenckner, B., P. Palmer, and V. Linden, *Extracorporeal respiratory support and minimally invasive ventilation in severe ARDS.* Minerva Anestesiol, 2002. **68**(5): p. 381-6.

83. Linden, V., et al., *High survival in adult patients with acute respiratory distress syndrome treated by extracorporeal membrane oxygenation, minimal sedation, and pressure supported ventilation*. Intensive Care Med, 2000. **26**(11): p. 1630-7.
84. Peek, G.J., et al., *Extracorporeal membrane oxygenation for adult respiratory failure*. Chest, 1997. **112**(3): p. 759-64.
85. Morris, A.H., et al., *Randomized clinical trial of pressure-controlled inverse ratio ventilation and extracorporeal CO2 removal for adult respiratory distress syndrome*. Am J Respir Crit Care Med, 1994. **149**(2 Pt 1): p. 295-305.
86. Gattinoni, L., et al., *Low-frequency positive-pressure ventilation with extracorporeal CO2 removal in severe acute respiratory failure*. JAMA, 1986. **256**(7): p. 881-6.
87. Kolla, S., et al., *Extracorporeal life support for 100 adult patients with severe respiratory failure*. Ann Surg, 1997. **226**(4): p. 544-64; discussion 565-6.
88. Michaels, A.J., et al., *Extracorporeal life support in pulmonary failure after trauma*. J Trauma, 1999. **46**(4): p. 638-45.
89. Deja, M., et al., *Evidence-based therapy of severe acute respiratory distress syndrome: an algorithm-guided approach*. J Int Med Res, 2008. **36**(2): p. 211-21.
90. Knaus, W.A., et al., *APACHE II: a severity of disease classification system*. Crit Care Med, 1985. **13**(10): p. 818-29.
91. Le Gall, J.R., S. Lemeshow, and F. Saulnier, *A new Simplified Acute Physiology Score (SAPS II) based on a European/North American multicenter study*. JAMA, 1993. **270**(24): p. 2957-63.
92. Vincent, J.L., et al., *The SOFA (Sepsis-related Organ Failure Assessment) score to describe organ dysfunction/failure. On behalf of the Working Group on Sepsis-Related Problems of the European Society of Intensive Care Medicine*. Intensive Care Med, 1996. **22**(7): p. 707-10.
93. Agha, A., et al., [*"Simplified Acute Physiology Score" (SAPS II) in the assessment of severity of illness in surgical intensive care patients*]. Chirurg, 2002. **73**(5): p. 439-42.
94. Moreno, R., et al., *The use of maximum SOFA score to quantify organ dysfunction/failure in intensive care. Results of a prospective, multicentre study. Working Group on Sepsis related Problems of the ESICM*. Intensive Care Med, 1999. **25**(7): p. 686-96.
95. Pipeling, M.R. and E. Fan, *Therapies for refractory hypoxemia in acute respiratory distress syndrome*. JAMA, 2010. **304**(22): p. 2521-7.
96. Agarwal, R., et al., *Is the mortality higher in the pulmonary vs the extrapulmonary ARDS? A meta analysis*. Chest, 2008. **133**(6): p. 1463-73.
97. Pelosi, P., et al., *Pulmonary and extrapulmonary acute respiratory distress syndrome are different*. Eur Respir J Suppl, 2003. **42**: p. 48s-56s.
98. Perl, M., et al., *Pathogenesis of indirect (secondary) acute lung injury*. Expert Rev Respir Med, 2011. **5**(1): p. 115-26.

99. Rocco, P.R. and P. Pelosi, *Pulmonary and extrapulmonary acute respiratory distress syndrome: myth or reality?* *Curr Opin Crit Care*, 2008. **14**(1): p. 50-5.
100. Cordell-Smith, J.A., et al., *Traumatic lung injury treated by extracorporeal membrane oxygenation (ECMO)*. *Injury*, 2006. **37**(1): p. 29-32.
101. Voelckel, W., et al., *Temporary extracorporeal membrane oxygenation in the treatment of acute traumatic lung injury*. *Can J Anaesth*, 1998. **45**(11): p. 1097-102.
102. Wyncoll, D.L. and T.W. Evans, *Acute respiratory distress syndrome*. *Lancet*, 1999. **354**(9177): p. 497-501.
103. Ware, L.B., et al., *Alveolar epithelial fluid transport capacity in reperfusion lung injury after lung transplantation*. *Am J Respir Crit Care Med*, 1999. **159**(3): p. 980-8.
104. Matthay, M.A. and J.P. Wiener-Kronish, *Intact epithelial barrier function is critical for the resolution of alveolar edema in humans*. *Am Rev Respir Dis*, 1990. **142**(6 Pt 1): p. 1250-7.
105. Pratt, P.C., et al., *Pulmonary morphology in a multihospital collaborative extracorporeal membrane oxygenation project. I. Light microscopy*. *Am J Pathol*, 1979. **95**(1): p. 191-214.
106. Bachofen, M. and E.R. Weibel, *Structural alterations of lung parenchyma in the adult respiratory distress syndrome*. *Clin Chest Med*, 1982. **3**(1): p. 35-56.
107. Marshall, R., G. Bellingan, and G. Laurent, *The acute respiratory distress syndrome: fibrosis in the fast lane*. *Thorax*, 1998. **53**(10): p. 815-7.
108. Bhatia, M. and S. Mochhala, *Role of inflammatory mediators in the pathophysiology of acute respiratory distress syndrome*. *J Pathol*, 2004. **202**(2): p. 145-56.
109. Metnitz, P.G., et al., *Effect of acute renal failure requiring renal replacement therapy on outcome in critically ill patients*. *Crit Care Med*, 2002. **30**(9): p. 2051-8.
110. Wang, H.E., et al., *Acute kidney injury and mortality in hospitalized patients*. *Am J Nephrol*, 2012. **35**(4): p. 349-55.
111. Murray, P.T., *The kidney in respiratory failure and mechanical ventilation*. *Contrib Nephrol*, 2010. **165**: p. 159-65.
112. Santos, C.C., et al., *Bench-to-bedside review: Biotrauma and modulation of the innate immune response*. *Crit Care*, 2005. **9**(3): p. 280-6.
113. Tremblay, L.N. and A.S. Slutsky, *Ventilator-induced injury: from barotrauma to biotrauma*. *Proc Assoc Am Physicians*, 1998. **110**(6): p. 482-8.
114. Prankoff, T., et al., *Mortality is directly related to the duration of mechanical ventilation before the initiation of extracorporeal life support for severe respiratory failure*. *Crit Care Med*, 1997. **25**(1): p. 28-32.
115. Gattinoni, L., et al., *Physical and biological triggers of ventilator-induced lung injury and its prevention*. *Eur Respir J Suppl*, 2003. **47**: p. 15s-25s.
116. Schmidt, M., et al., *Mechanical Ventilation Management During Extracorporeal Membrane Oxygenation for Acute Respiratory Distress*

- Syndrome: A Retrospective International Multicenter Study. Crit Care Med, 2015. 43(3):p. 654-64*
117. Gattinoni, L., et al., *What has computed tomography taught us about the acute respiratory distress syndrome?* Am J Respir Crit Care Med, 2001. **164**(9): p. 1701-11.
 118. Nash, G., J. Blennerhassett, and H. Pontoppidan, *Pulmonary lesions associated with oxygen therapy and artificial ventilation.* Laval Med, 1968. **39**(1): p. 59-64.
 119. Jones, R., W.M. Zapol, and L. Reid, *Pulmonary artery remodeling and pulmonary hypertension after exposure to hyperoxia for 7 days. A morphometric and hemodynamic study.* Am J Pathol, 1984. **117**(2): p. 273-85.
 120. Suzuki, Y., et al., *Effect of steroid on hyperoxia-induced ICAM-1 expression in pulmonary endothelial cells.* Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol, 2000. **278**(2): p. L245-52.
 121. Lee, P.J., et al., *Regulation of heme oxygenase-1 expression in vivo and in vitro in hyperoxic lung injury.* Am J Respir Cell Mol Biol, 1996. **14**(6): p. 556-68.
 122. Horinouchi, H., et al., *TNF alpha gene and protein expression in alveolar macrophages in acute and chronic hyperoxia-induced lung injury.* Am J Respir Cell Mol Biol, 1996. **14**(6): p. 548-55.
 123. Sinclair, S.E., et al., *Augmented lung injury due to interaction between hyperoxia and mechanical ventilation.* Crit Care Med, 2004. **32**(12): p. 2496-501.
 124. Gattinoni, L., et al., *Lung recruitment in patients with the acute respiratory distress syndrome.* N Engl J Med, 2006. **354**(17): p. 1775-86.
 125. Gattinoni, L., et al., *Treatment of acute respiratory failure with low-frequency positive-pressure ventilation and extracorporeal removal of CO₂.* Lancet, 1980. **2**(8189): p. 292-4.
 126. Gattinoni, L., E. Carlesso, and P. Caironi, *Stress and strain within the lung.* Curr Opin Crit Care, 2012. **18**(1): p. 42-7.
 127. Levy, M.M., *PEEP in ARDS--how much is enough?* N Engl J Med, 2004. **351**(4): p. 389-91.
 128. Crotti, S., et al., *Recruitment and derecruitment during acute respiratory failure: a clinical study.* Am J Respir Crit Care Med, 2001. **164**(1): p. 131-40.
 129. Villagra, A., et al., *Recruitment maneuvers during lung protective ventilation in acute respiratory distress syndrome.* Am J Respir Crit Care Med, 2002. **165**(2): p. 165-70.
 130. Grasso, S., et al., *Effects of recruiting maneuvers in patients with acute respiratory distress syndrome ventilated with protective ventilatory strategy.* Anesthesiology, 2002. **96**(4): p. 795-802.
 131. Brower, R.G., et al., *Effects of recruitment maneuvers in patients with acute lung injury and acute respiratory distress syndrome ventilated with high positive end-expiratory pressure.* Crit Care Med, 2003. **31**(11): p. 2592-7.

132. Hinz, J., et al., *Effect of positive end-expiratory-pressure on regional ventilation in patients with acute lung injury evaluated by electrical impedance tomography*. Eur J Anaesthesiol, 2005. **22**(11): p. 817-25.
133. Fuller, B.M. and R.P. Dellinger, *Lactate as a hemodynamic marker in the critically ill*. Curr Opin Crit Care, 2012. **18**(3): p. 267-72.
134. Abramson, D., et al., *Lactate clearance and survival following injury*. J Trauma, 1993. **35**(4): p. 584-8; discussion 588-9.
135. Nguyen, H.B., et al., *Early lactate clearance is associated with improved outcome in severe sepsis and septic shock*. Crit Care Med, 2004. **32**(8): p. 1637-42.
136. Jansen, T.C., et al., *Early lactate-guided therapy in intensive care unit patients: a multicenter, open-label, randomized controlled trial*. Am J Respir Crit Care Med, 2010. **182**(6): p. 752-61.
137. Arnold, R.C., et al., *Multicenter study of early lactate clearance as a determinant of survival in patients with presumed sepsis*. Shock, 2009. **32**(1): p. 35-9.
138. McNelis, J., et al., *Prolonged lactate clearance is associated with increased mortality in the surgical intensive care unit*. Am J Surg, 2001. **182**(5): p. 481-5.
139. Bakker, J., et al., *Serial blood lactate levels can predict the development of multiple organ failure following septic shock*. Am J Surg, 1996. **171**(2): p. 221-6.
140. Rady, M.Y., E.P. Rivers, and R.M. Nowak, *Resuscitation of the critically ill in the ED: responses of blood pressure, heart rate, shock index, central venous oxygen saturation, and lactate*. Am J Emerg Med, 1996. **14**(2): p. 218-25.
141. Howell, M.D., et al., *Occult hypoperfusion and mortality in patients with suspected infection*. Intensive Care Med, 2007. **33**(11): p. 1892-9.
142. Rixen, D. and J.H. Siegel, *Bench-to-bedside review: oxygen debt and its metabolic correlates as quantifiers of the severity of hemorrhagic and post-traumatic shock*. Crit Care, 2005. **9**(5): p. 441-53.
143. Merigalli, A., R.P. Oliveira, and G. Friedman, *Occult hypoperfusion is associated with increased mortality in hemodynamically stable, high-risk, surgical patients*. Crit Care, 2004. **8**(2): p. R60-5.
144. Donnino, M., et al., *Cryptic septic shock: a sub-analysis of early goal, goal-directed therapy*. Chest, 2003. **124**: p. 90S-190S.
145. Luecke, T. and P. Pelosi, *Clinical review: Positive end-expiratory pressure and cardiac output*. Crit Care, 2005. **9**(6): p. 607-21.
146. Cournand, A., H.L. Motley, and et al., *Physiological studies of the effects of intermittent positive pressure breathing on cardiac output in man*. Am J Physiol, 1948. **152**(1): p. 162-74.
147. Mirro, R., et al., *Relationship between mean airway pressure, cardiac output, and organ blood flow with normal and decreased respiratory compliance*. J Pediatr, 1987. **111**(1): p. 101-6.
148. Chapin, J.C., et al., *Lung expansion, airway pressure transmission, and positive end-expiratory pressure*. Arch Surg, 1979. **114**(10): p. 1193-7.

149. Müller, T., et al., *Extrakorporale Lungenunterstützungsverfahren beim ARDS des Erwachsenen: eine Standortbestimmung*. Intensivmed, 2009. **46**: p. 109-119.
150. Wheeler, A.P., et al., *Pulmonary-artery versus central venous catheter to guide treatment of acute lung injury*. N Engl J Med, 2006. **354**(21): p. 2213-24.
151. Brown, S.D., C. Clark, and G. Gutierrez, *Pulmonary lactate release in patients with sepsis and the adult respiratory distress syndrome*. J Crit Care, 1996. **11**(1): p. 2-8.
152. Del Sorbo, L. and A.S. Slutsky, *Acute respiratory distress syndrome and multiple organ failure*. Curr Opin Crit Care, 2011. **17**(1): p. 1-6.

Danksagung

An erster Stelle bedanke ich mich bei Herrn Prof. Dr. med. Ralf Muellenbach für die Überlassung des Themas und seine großzügige Unterstützung bei Planung, Durchführung und Erstellung der Arbeit.

Mein Dank gilt auch Herrn Prof. Dr. Dr. Norbert Roewer für die Möglichkeit, die vorliegende Arbeit an seinem Lehrstuhl erstellen zu dürfen.

Mein besonderer Dank gilt PD Dr. Markus Kredel für eine effiziente Zusammenarbeit und seine exzellente und kompetente Betreuung der Arbeit. Sein hohes persönliches Engagement und seine jederzeit verfügbare Unterstützung haben maßgeblich zum Gelingen und zeitnahen Fertigstellung dieser Arbeit beigetragen.

Ganz herzlich bedanken möchte ich mich auch bei Dr. Julian Küstermann für die kompetente Betreuung, insbesondere in der Zeit der Datenerhebung und -auswertung.

Bedanken möchte ich mich ganz herzlich auch für die geduldige Unterstützung durch Dr. Götz Berner.

Gewidmet ist diese Arbeit meinen Eltern sowie Antje und Heike Bischof, die mich in jeglicher Hinsicht unterstützten, und ohne die mein Studium der Humanmedizin und damit auch das Gelingen dieser Arbeit nicht möglich gewesen wäre. Vielen Dank!

Curriculum Vitae

Persönliche Daten

Name Lena Bischof

Beruflicher Werdegang

Aktuelle Tätigkeit Assistenzärztin in Weiterbildung

Studium Studium der Humanmedizin

Schulbildung Abitur