

AUS DEM LEHRSTUHL FÜR INNERE MEDIZIN II

DIREKTOR: PROF. DR. GÜNTER RIEGGER

DER FAKULTÄT FÜR MEDIZIN

DER UNIVERSITÄT REGENSBURG

**Ein neues miniaturisiertes System für die  
extrakorporale Membranoxygenierung beim akuten  
schweren Lungenversagen des Erwachsenen**

Inaugural-Dissertation

zur Erlangung des Doktorgrades

der Medizin

der Fakultät für Medizin

der Universität Regensburg

vorgelegt von

Jan O. Wenger

2011



AUS DEM LEHRSTUHL FÜR INNERE MEDIZIN II

DIREKTOR: PROF. DR. GÜNTER RIEGGER

DER FAKULTÄT FÜR MEDIZIN

DER UNIVERSITÄT REGENSBURG

**Ein neues miniaturisiertes System für die  
extrakorporale Membranoxygenierung beim akuten  
schweren Lungenversagen des Erwachsenen**

Inaugural-Dissertation

zur Erlangung des Doktorgrades

der Medizin

der Fakultät für Medizin

der Universität Regensburg

vorgelegt von

Jan O. Wenger

2011

Dekan:	Prof. Dr. Bernhard Weber
1. Berichterstatter:	Prof. Dr. Michael Pfeifer
2. Berichterstatter:	Prof. Dr. Thomas Bein
Tag der mündlichen Prüfung:	16.03.2012

*Meiner Familie gewidmet*

## Inhaltsverzeichnis

1 Einleitung.....	1
1.1 ARDS.....	1
1.1.1 Begriffserklärung.....	1
1.1.2 Pathogenese.....	2
1.1.3 Therapie des ARDS.....	3
1.2.1 Grundlegende Erläuterungen zur ECMO.....	5
1.2.2 Historischer Überblick.....	5
1.2.3 Physiologie des Gasaustausches.....	6
1.2.4 Technik der verschiedenen Oxygenatoren.....	7
1.2.4.1 Filmoxygenatoren.....	7
1.2.4.2 Blasenxygenatoren.....	8
1.2.4.3 Membranoxygenatoren.....	9
1.2.5 Technische Herausforderungen in der Entwicklung der Membranoxygenatoren.....	11
1.2.6 ECMO Systeme mit Heparinbeschichtung.....	12
1.3 Zielsetzung der Studie.....	13
2 Material und Methoden.....	14
2.1 Membranoxygenator Quadrox PLS.....	14
2.2 Pumpeneinheit Rotaflow.....	15
2.3 Patientencharakteristika.....	16
2.4 Optimierung der Beatmung vor Einschluss.....	17
2.5 Einschlusskriterien.....	18
2.6 Anschluss der ECMO.....	18
2.7.1 Beatmungsregime.....	19
2.7.2 Antikoagulation und Transfusion.....	20
2.7.3 Weaning.....	20
2.8 Datenerfassung und Studiendesign.....	21
2.9 Statistik.....	21
3 Ergebnisse.....	22

3.1 Patientendaten, Diagnosen und Outcome.....	22
3.1.2 Diagnosen.....	23
3.1.2.1 Pneumogene Sepsis.....	23
3.1.2.2 Extrapulmonale Sepsis.....	24
3.1.2.3 Polytrauma.....	24
3.1.2.4 Andere Genese.....	25
3.1.3 Outcome nach Diagnosegruppen.....	25
3.2 Gasaustausch, pH und Hämodynamik.....	26
3.3 Respiratorische Parameter.....	32
3.5 Transfusionsbedarf.....	38
3.6 Komplikationen.....	39
3.7 Todesursachen.....	40
4 Diskussion.....	41
4.1 Allgemeines.....	41
4.2 Patientenkollektiv und Outcome.....	41
4.3 Gasaustausch, pH und Hämodynamik.....	44
4.4 Respiratorische Parameter.....	46
4.5 Hämatologische Parameter.....	46
4.6 Transfusionsbedarf.....	47
4.7 Komplikationen und Todesursachen.....	49
5 Zusammenfassung.....	51
6 Anhang.....	54
6.1 Glossar.....	54
6.2 Abbildungsnachweis.....	55
6.3 Formeln.....	55
6.4 Scores.....	56
7 Literaturverzeichnis.....	58
8 Danksagung.....	68



## 1 Einleitung

### 1.1 ARDS

#### 1.1.1 Begriffserklärung

Das Krankheitsbild des akuten Lungenversagens (Atemnotsyndroms des Erwachsenen nach ICD J80 <sup>1</sup>) wurde erstmals 1967 von Ashbaugh et al. beschrieben. Die Erkrankung wurde in Anlehnung an das bereits bekannte Atemnotsyndrom des Neugeborenen (Infantile Respiratory Distress Syndrome, IRDS) definiert und aus diesem Grunde anfangs als Adult Respiratory Distress Syndrome, kurz ARDS bezeichnet. Mittlerweile ist die Bezeichnung Acute Respiratory Distress Syndrome gebräuchlich <sup>2,3</sup>.

Kennzeichnend für das ARDS sind der plötzliche Beginn mit erschwerter und beschleunigter Atmung, eine Gasaustauschstörung, die gegen Sauerstoffgaben theapierefraktär ist, eine Minderung der Compliance und beidseitige, radiologisch nachweisbare alveoläre Infiltrate <sup>2</sup>.

Grundsätzlich lassen sich eine direkte pulmonale und eine indirekte extrapulmonale Ätiologie unterscheiden. Zu den direkten Ursachen zählen unter anderem bakterielle und virale Pneumonien, Aspiration, Beinaheertrinken, Inhalation toxischer Gase und traumatische Lungenkontusionen. Indirekte Ursachen können Sepsis, Verbrennungen und schwere Traumata ohne unmittelbare Lungenbeteiligung sein <sup>4,5</sup>. Eine Differenzierung des Syndroms anhand der zugrunde liegenden Ätiologien wird diskutiert <sup>6</sup>.

1994 wurden auf amerikanisch-europäischen Konsenskonferenzen Diagnosekriterien für das ARDS erarbeitet und als schwerste Form des Lungenversagens vom ALI (acute lung injury) als minder schwere Form abgegrenzt <sup>4</sup> (siehe Tabelle 1.1).

Die Inzidenz des ARDS wird mit 12 bis 59 Fällen pro 100.000 Einwohner pro Jahr angegeben <sup>7,8,9</sup> und weist eine Mortalität von 30 – 60 % auf <sup>8,10,11,12,13</sup>.

	Acute Lung Injury (ALI)	ARDS
Zeitlicher Verlauf	akuter Beginn	
Oxygenierung	PaO <sub>2</sub> /FiO <sub>2</sub> < 300 mmHg PEEP unberücksichtigt	PaO <sub>2</sub> /FiO <sub>2</sub> < 200 mmHg PEEP unberücksichtigt
Röntgen Thorax	beidseitige in der a.p. Aufnahme sichtbare Infiltrate	
Pulmonalarterieller Verschlussdruck	<18 mmHg oder kein Hinweis auf linksatriale Hypertension	

Tabelle 1.1 Differenzierungskriterien ARDS/ALI <sup>4</sup>

### 1.1.2 Pathogenese

Den pathologischen Ablauf betreffend lässt sich das ARDS in drei sich überlappende Stadien gliedern <sup>14</sup>.

Initial steht die exsudativ inflammatorische Phase im Vordergrund, in deren Verlauf eine Entzündungskaskade abläuft, die die Ausbildung von endothelialen Adhäsionsmolekülen, die Bindung, Migration und Aktivierung von neutrophilen Granulozyten und die Ausschüttung von Mediatoren einschließt <sup>7</sup>. Zu den letzteren gehören Zytokine, Sauerstoffradikale und proteolytische Enzyme <sup>15</sup>, deren Wirkung zu einer erhöhten endothelialen und epithelialen Permeabilität und zur Zerstörung von Typ I Pneumozyten führt <sup>5</sup>.

Im Zusammenspiel mit einem durch Mikrothromben verursachten, erhöhten pulmonalen Perfusionsdruck führt dies zu einem zunächst interstitiellen und in weiterer Folge pulmonalem Ödem und zum Verlust der alveolären Surfactantwirkung <sup>16</sup>. In die Alveolen wird ein Exsudat aus proteinreicher Flüssigkeit, Erythrozyten, Leukozyten und Fibrin abgepresst, das sich im Verlauf zu hyalinen Membranen organisieren kann <sup>9,17</sup>.

In der sogenannten proliferativen Phase werden die untergegangenen Typ I Pneumozyten durch Typ II Pneumozyten ersetzt, die interstitiellen Strukturen sind aufgetrieben, die Surfactantfunktion ist massiv eingeschränkt. Konsekutiv bilden sich vermehrt Atelektasen aus.

In der folgenden, fibrotischen Phase treten vermehrt Fibroblasten auf, die die hyalinen Membranen zunehmend durch kollagene Strukturen ersetzen. Es findet ein teilweise irreversibler, fibrotischer Umbau statt, der zu einer Reduktion der Compliance führt <sup>3,7</sup>.

Die genannten Prozesse führen zu einer massiven Verschlechterung des Ventilations-Perfusions-Verhältnisses, ein funktioneller Rechts-Links-Shunt entsteht. Der Gasaustausch findet nur noch eingeschränkt statt, so dass die Hypoxämie durch steigende Sauerstoffapplikation nur bedingt verbesserungsfähig ist <sup>9</sup>.

### 1.1.3 Therapie des ARDS

Die Basis der ARDS Therapie stellt die maschinelle Beatmung dar. Grundsätzliche Zielsetzung dieser muss ein möglichst optimaler Gasaustausch sein. Um möglichst weite Teile der Lunge homogen zu ventilieren und die Lunge offen zu halten, also die Ausbildung von Atelektasen zu verhindern, ist ein ausreichend hoher positiver endexpiratorischer Druck (PEEP) notwendig.

Das Atemzugvolumen muss so angepasst sein, dass ein Gasaustausch in ausreichendem Maße stattfinden kann <sup>18, 19, 20</sup>. Das Tidalvolumen kann dabei so niedrig gewählt werden, dass das entstehende Kohlendioxid nicht vollständig ausgewaschen wird. Die resultierende permissive Hyperkapnie ist tolerabel, da sie sich langsam entwickelt und metabolisch kompensiert werden kann <sup>21, 22, 23</sup>. Idealerweise wird die Beatmung so angepasst, dass eine Spontanatmung möglich ist <sup>24</sup>.

Als praktische Orientierungshilfe dienen die Erkenntnisse der ARDS Networkstudie aus dem Jahr 2000. Die Ergebnisse dieser multizentrischen, randomisierten, kontrollierten Studie, in die 861 Patienten eingeschlossen wurden, zeigten, dass sich durch protektive Beatmung mit 6ml statt 12ml pro Kilogramm idealisiertem Körpergewicht die Mortalität an ARDS erkrankter Patienten verringern lässt <sup>25, 26</sup>. Der PEEP scheint diesbezüglich einen geringeren Einfluss zu haben, sofern ein endinspiratorischer Plateaudruck von 30 cm Wassersäule nicht überschritten wird <sup>27</sup>.

In der Therapie des ARDS muss ein Mittelweg beschritten werden zwischen einer möglichst lungenprotektiven, schonenden Beatmung einerseits und dem Erzielen eines ausreichenden Gasaustausches andererseits.

Eine Alternative zur konventionellen Beatmung stellt die Hoch-Frequenz-Oszillations-Beatmung (HFOV) dar, die ebenfalls die Kriterien einer lungenprotektiven Beatmung erfüllt <sup>28</sup>.

Wird die Beatmung zu aggressiv durchgeführt, so droht die Entstehung eines pulmonalen Ödems <sup>29, 30</sup> und eines beatmungsinduzierten Lungenschadens (ventilator

induced lung injury, VILI) <sup>31,32</sup>. Hohe Beatmungsdrücke und Tidalvolumina von mehr als 10 -15 ml <sup>26</sup> pro Kilogramm prognostiziertem Körpergewicht können druckbedingte Lungenläsionen wie Pneumthorax (Barotrauma), Überblähung (Volutrauma) und Lungenschädigungen durch zyklische Wiedereröffnung kollabierter Lungenabschnitte (Atelektrauma) hervorrufen <sup>30</sup>.

Weiterhin kann durch ein aggressives Beatmungsregime eine Zytokinausschüttung getriggert werden, was zu einer Aggravierung des ARDS und in weiterer Folge zum Multiorganversagen, einer häufig letalen Komplikation, führen kann <sup>33,34</sup>.

Für eine suffiziente Oxygenierung sind bei der Beatmung oft hohe inspiratorische Sauerstoffkonzentrationen notwendig. Dies kann möglicherweise ebenfalls zu einer Exazerbation des Lungenschadens beitragen. Für die Applikation hoher Sauerstoffgaben ist eine Schädigung der lungeneigenen, antiinflammatorischen Schutzmechanismen im Tierversuch nachgewiesen worden <sup>35</sup>.

Um die Sauerstoffsättigung zusätzlich zu verbessern, gilt es, atelektatische Lungenareale durch kinetische Therapie zum Beispiel Bauchlagerung des Patienten zu rekrutieren. Durch die Lageänderung wird der Blutfluss von erkrankten, nicht belüfteten Bereichen in Lungenbezirke umverteilt, die per se nicht erkrankt, in Rückenlage jedoch unter dem Gewicht erkrankter Areale kollabiert sind. Das Blut zirkuliert so weniger durch funktionelle Rechts-Links-Shunts, stattdessen werden Abschnitte reperfundiert, die einen normalen Ventilations-/Perfusionsquotienten aufweisen. Eine Senkung der Mortalität durch Bauchlagerung konnte allerdings bislang in randomisierten, kontrollierten Studien nicht nachgewiesen werden <sup>36,37,38,39,40</sup>.

Zur Optimierung der Beatmung können adjuvant vasodilatative Medikamente wie Stickstoffmonoxid (NO) und Prostazykline per inhalationem <sup>41,42,43,44</sup> und systemisch verabreichtes Kortison <sup>45</sup> symptomatisch eingesetzt werden. Die Wirksamkeit im Sinne einer Mortalitätsverbesserung ist jedoch nicht eindeutig belegt, der therapeutische Nutzen von NO wurde von einer neueren Studie in Frage gestellt <sup>46</sup>.

## 1.2 ECMO

### 1.2.1 Grundlegende Erläuterungen zur ECMO

Bei schwersten Formen des ARDS ist durch die beschriebenen Therapiemaßnahmen ein adäquater Gasaustausch nicht mehr zu erzielen. Eine weitere Option, um eine lebensbedrohliche hypoxische Krise zu verhindern, bietet hier der vorübergehende Einsatz einer Extrakorporalen Membranoxygenierung (ECMO), die die Funktion der Lunge teilweise ersetzt<sup>44, 47, 48</sup>.

Hierzu werden in die Venae femorales beziehungsweise die Vena jugularis interna oder die Vena subclavia mittels Seldinger Technik großlumige Kanülen perkutan eingebracht und das Blut über einen Membranoxygenator und eine Zentrifugalpumpe durch einen extrakorporalen Kreislauf geleitet. Der Blutfluss kann dabei sowohl in femoro-femorale, femoro-juguläre als auch in jugulo-femorale Richtung erfolgen. Im Falle einer zusätzlichen, kardialen Problematik lässt sich die ECMO auch veno-arteriell anschließen, um dem Herzen Pumparbeit abzunehmen. Auf das Verfahren der veno-arteriellen ECMO wird im Rahmen dieser Arbeit nicht weiter eingegangen.

Die Oxygenierung und Decarboxylierung des Blutes wird durch den Membranoxygenator sichergestellt, so dass die Lunge ultraprotektiv beatmet werden kann und Zeit zur Regeneration gegeben ist<sup>48</sup>.

Zu betonen ist, dass die ECMO hier nicht als kausales Therapeutikum des zugrunde liegenden ARDS zu sehen ist, bedeutend ist ihr supportiver, stabilisierender Einsatz, um Zeit für die Heilung der Lunge zu gewinnen.

### 1.2.2 Historischer Überblick

Die Entwicklung der ECMO geht aus der Technologie der Herz-Lungen-Maschinen hervor. Erstmals erfolgreich eingesetzt wurde die ECMO 1972 unter dem Namen Bramson Membrane Lung bei einem 24 Jahre alten, polytraumatisierten Patienten mit ARDS<sup>48, 49</sup>.

Eine frühe Fallserienbeschreibung von 1977 kam zu dem Ergebnis, dass die ECMO vor allen Dingen bei Kindern mit IRDS eine breitere Anwendung finden könnte<sup>50</sup>.

Für Erwachsene konnte in einer ersten prospektiven, kontrollierten, randomisierten Studie, 1979 initiiert vom US-amerikanischen National Institute of Health (NIH) keine Mortalitätsreduktion unter ECMO-Therapie festgestellt werden, die Überlebensrate betrug zehn Prozent sowohl in der Kontroll- als auch in der ECMO-Gruppe<sup>51</sup>.

Aus heutiger Sicht weist diese Studie einige Kritikpunkte auf. So wurde die ECMO unter Inkaufnahme einer ausgeprägten Minderperfusion der Lunge veno-arteriell angeschlossen, die Einsatzdauer auf wenige Tage begrenzt, die Beatmung unverändert aggressiv belassen. Aufgrund der starken Antikoagulation mit Heparin kam es zu erheblichen Blutverlusten<sup>48</sup>.

Diese anfänglichen Resultate hatten zur Konsequenz, dass der Einsatz der ECMO beim ARDS des Erwachsenen keine Verwendung in größerem Umfang fand.

Durch technische Verbesserungen und geänderte Behandlungsalgorithmen konnten in mehreren kleineren, unkontrollierten Studien bessere Überlebensraten im Bereich von 40 - 78% erzielt werden<sup>52, 53, 54, 55, 56, 57</sup>.

Eine generelle Empfehlungsrichtlinie für den Einsatz der ECMO steht weiterhin aus. Die Ergebnisse einer größeren prospektiven, kontrollierten, randomisierten Studie, dem CESAR Trial stehen kurz vor der Veröffentlichung<sup>58</sup>.

### 1.2.3 Physiologie des Gasaustausches

Die Oxygenierung (und Decarboxylierung) des Blutes geschieht auf dem Wege der Diffusion und ist somit dem Fick'schen Diffusionsgesetz unterworfen. Dieses lautet:

$$\frac{VO_2}{t} = K \cdot \frac{F \cdot \Delta PO_2}{d} \quad 59$$

Um die Sauerstoffdiffusionsmenge ( $VO_2$ ) pro Zeiteinheit (t) zu optimieren, bieten sich technisch mehrere Ansatzpunkte.

So sollte die Diffusionsfläche F sollte möglichst groß sein. Durch den komplexen Aufbau mit einer geschätzten Alveolenzahl von 300 Millionen verfügt die menschliche Lunge über eine Gasaustauschfläche im Bereich von 50-200 m<sup>2</sup>. Eine Fläche also, die sich technisch mit geringem Platzbedarf als Anspruch nicht imitieren lässt. Trotzdem

muss die Diffusionsfläche ausreichend groß sein, um der notwendigen Gastransfusionsrate gerecht zu werden.

Die Schichtdicke der Diffusionsmembran ( $d$ ) sollte hingegen möglichst klein sein. Im natürlichen Vorbild beträgt sie etwa  $1\ \mu\text{m}$ .

Die Partialdruckdifferenz  $\Delta P$  bezeichnet alveolokapilläre Sauerstoffkonzentrationsdifferenz und sollte möglichst groß sein.

Der Krogh Diffusionskoeffizient ( $K$ ) ist abhängig vom Diffusionsmedium, von der Art der diffundierenden Teilchen und der Temperatur. Er hat also für Sauerstoff und Kohlendioxid jeweils einen spezifischen Wert. Hierbei wird berücksichtigt, dass die Löslichkeit von Kohlendioxid um etwa 23 mal höher ist als die von Sauerstoff<sup>59</sup>.

#### 1.2.4 Technik der verschiedenen Oxygenatoren

Allen Oxygenator Konzepten gemeinsam ist die Grundidee, die biologische Funktion der Lunge möglichst gut zu imitieren und die oben genannten Ansatzpunkte möglichst optimal zu nutzen. Der Realisation des Konzeptes des Membranoxygenators gingen andere Modelle voraus. Die verschiedenen Funktionsprinzipien werden in den folgenden Abschnitten vorgestellt<sup>60</sup>.

##### 1.2.4.1 Filmoxygenatoren

Die ersten Oxygenatoren waren Filmoxygenatoren, bei denen das Blut als dünner, großflächiger Film einem Gasgemisch aus 97% Sauerstoff und 3% Kohlendioxid exponiert wurde. Die ursprüngliche Form ist der sogenannte Sieboxygenator nach Mayo Gibbon. Bei diesem Oxygenatortyp fließt das Blut an großen, vertikalen Edelstahlsieben herab, durch horizontal angeordnete Rippen werden zusätzlich Turbulenzen erzeugt. Durch diese Oberflächenvergrößerung kann das Blut mit Sauerstoff aufgesättigt werden. Die Technik wurde 1953 erstmals als Modul einer Herz-Lungen-Maschine angewendet. Gibbon setzte sie bei einer Operation zum Verschluss eines Vorhofseptumdefektes erfolgreich ein<sup>61</sup>.

Bei einer weiteren Form der Filmoxygenatoren, den Scheibenxygenatoren, wird das

Blut durch einen horizontalen Zylinder geleitet, in dessen Inneren mehrere um eine Achse rotierende Scheiben zu einem Drittel in das durchfließende Blut eintauchen und durch die Drehbewegung mit Blut benetzt werden. Auch hier ist es die Vergrößerung der Kontaktfläche, die den Gasaustausch ermöglicht. Filmoxygenatoren kommen heute nicht mehr zum Einsatz, da sie hohe Komplikationsraten aufweisen, in ihrer Effizienz begrenzt sind und, da auf Mehrfachanwendung ausgelegt, aufwändig gereinigt werden müssen.

### 1.2.4.2 Blasenoxxygenatoren

Weitere Verbreitung fanden die zu Beginn der 1960er Jahre entwickelten Gasdispersions- oder Blasenoxxygenatoren, bei denen das Blut direkt mit Sauerstoff angereichert wird. In eine Blutsäule wird hierzu über eine Diffusorplatte das Gas eingeleitet und perlt in feinblasiger Form durch das Blut. Diese Oxxygenatoren sind besser steuerbar, da die Sauerstoffsättigung über den Gasfluss und die damit einhergehende Gasbläschenentstehung reguliert werden kann. Je mehr Gas eingeleitet wird, desto mehr und vor allem desto kleinere Bläschen entstehen. Die Bläschen haben in summa eine große Oberfläche an der der Gasaustausch stattfindet. Um in den Körper reinfundiert werden zu können, muss das Blut vorher unbedingt vom sich bildenden Schaum befreit werden. Hierzu durchläuft es in der sogenannten Entschäumerkammer silikonbeschichtete Fasern oder Schwämme. Gasdispersionsoxxygenatoren kamen nicht nur ihrer besseren Steuerbarkeit wegen häufiger zum Einsatz, sondern auch weil sie, als Einmalkit konzipiert, im klinischen Alltag praktikabler waren. Bei absehbar kurzen Eingriffen wird der Blasenoxxygenator aufgrund der guten Gasaustauschleistung und der niedrigeren Kosten auch heute noch gelegentlich eingesetzt.

Sowohl die Film- als auch die Gasdispersionsoxygenatoren haben den großen Nachteil, dass das Blut unmittelbar dem Gas ausgesetzt ist. Der direkte Gaskontakt und die bei beiden Verfahren wirkenden mechanischen Kräfte führen, insbesondere bei längerem Einsatz zu einer starken Bluttraumatisierung und konsekutiv zu einem erhöhten Transfusionsbedarf<sup>62</sup>.

Die Blasenoxxygenatoren bergen zusätzlich das Risiko einer Gasembolie, ausgelöst durch in den Körper reperfundierte Mikroblasen. Als auslösend für das thrombotische Geschehen ist hier nicht wie nahe liegend anzunehmen wäre ein Verschluss von

kleinsten Kapillaren durch die Gasblasen an sich. Vielmehr erfolgt die Okklusion durch eine Gerinnungsaktivierung an der Oberfläche der Mikroblasen.

### 1.2.4.3 Membranoxygenatoren

Die heutzutage überwiegend eingesetzten Oxygenatoren sind die sogenannten Membranoxygenatoren. Im Gegensatz zu den bereits vorgestellten Modellen, bei denen das Blut in direkten Kontakt mit Sauerstoff kam, ist die Flüssigkeits- und Gasphase bei diesen Oxygenatoren durch eine Membran getrennt. Gas kann in beide Richtungen durch die Membran diffundieren. Dem technischen Konzept nach kommt diese Form dem natürlichen Vorbild der Lunge somit am nächsten. Durch die Aufhebung des unmittelbaren Kontakts zwischen Blut und Sauerstoff durch eine Membran konnte die Hämolyserate gesenkt und eine deutlich bessere Hämokompatibilität erzielt werden <sup>63</sup>.

Für die Entwicklung der Membranoxygenatoren war eine Beobachtung der Arbeitsgruppe um Kolff bei der Entwicklung der „künstlichen Niere“ entscheidend. Bei einem 1944 durchgeführten Dialyseexperiment wurde Blut über eine Cellophanmembran dialysiert. Dabei fiel durch den Farbumschlag auf, dass das Blut über die Membran oxygeniert wurde und die Membran für Sauerstoff eine gute Permeabilität aufweist <sup>64</sup>. Basierend auf dieser Erkenntnis entwickelte Kolff den ersten Membranoxygenator, der 1956 erstmals als Element einer Herz-Lungen-Maschine zum Einsatz kam <sup>65</sup>. Bis die Geräte marktreif waren, dauerte es jedoch bis 1969.

Die ersten Modelle dieser Art bestanden aus mehreren, parallel angeordneten, flachen Membranen. Der Blutfluss wird bei diesen Plattenmembranoxygenatoren als dünner Film durch die Membrankompartimente geleitet. Sauerstoff strömt gegenläufig durch die alternierend dazwischenliegenden Gaskompartimente.

Das Fortschreiten der technischen Entwicklung ermöglichte ab den frühen 1990er Jahren die Produktion von Membrankapillaren. Zweierlei Konzepte können dadurch realisiert werden: der innen- und der außen durchströmte Hohlfasermembranoxygenator.

Beim innen durchströmten Modell sind die Membranfasern parallel angeordnet, das Blut fließt durch die Kapillaren, die in gegenläufiger Richtung vom Gas umströmt werden. Diese Konstruktion ist aufgrund technisch-physikalischer Gegebenheiten

ungünstig. Das Blut durchströmt die Hohlfasern laminar mit einem parabolischen Geschwindigkeitsprofil. Das heißt axial, im Zentrum der Kapillare ist die Flussgeschwindigkeit am höchsten, während randständig der Fluss sehr niedrig ist. Somit ist das Transfervolumen mittig prinzipiell am höchsten, nimmt aber mangels Kontakt zur Membranoberfläche kaum am Gasaustausch teil.

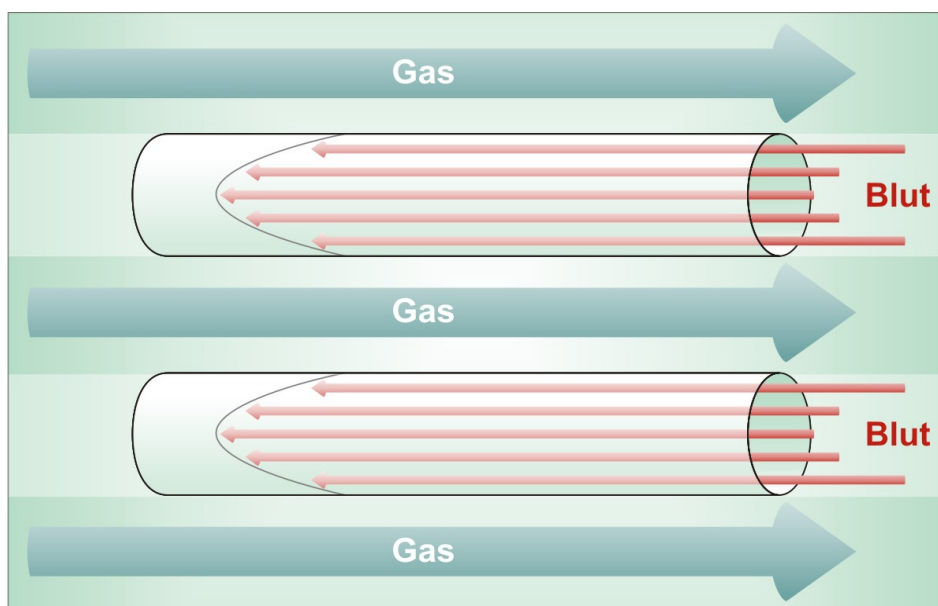


Abbildung 1.2.1: Schema des innen durchströmten Hohlfasermembranoxygenators mit laminarem Strömungsprofil

Beim außen durchströmten Typ sind die Hohlfasern gitterförmig eingearbeitet und verlaufen quer zum Blutstrom. Umgekehrt wie bei der innen durchströmten Bauweise werden hier die Kapillaren vom Gas durchströmt, das Blut umfließt diese. Dabei hat es aufgrund der entstehenden Flussturbulenzen länger und gleichmäßiger Kontakt zu den Membranen, so dass die Gasdiffusion besser stattfinden kann.

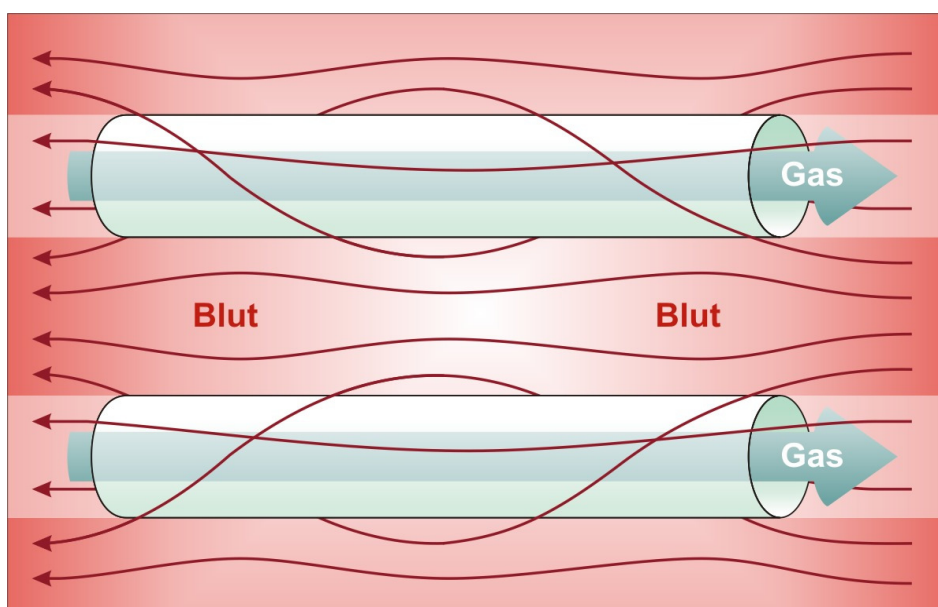


Abbildung 1.2.2: Schema des außen durchströmten Hohlfasermembranoxygenators mit turbulentem Blutfluss um die Kapillaren

Durch die Hohlfasertechnologie kann auch ein Wärmetauscher in die Oxygenatoren integriert werden. Bei anderen Geräten ist er dem eigentlichen Oxygenator vorgeschaltet und bietet zusätzliche Fremdoberfläche. Bei den Hohlfasermembranoxygenatoren ist ein weiteres Kapillargeflecht mit kleinerer Oberfläche eingearbeitet, durch das Wasser variabler Temperatur fließt und das Blut so erwärmt respektive abkühlt.

### 1.2.5 Technische Herausforderungen in der Entwicklung der Membranoxygenatoren

In der Entwicklung der Membranoxygenatoren stellte die Kohlendioxiddiffusionsleistung anfangs ein Problem dar. Die Partialdruckdifferenz für Sauerstoff lässt sich durch Verwendung von hohen Sauerstoffkonzentrationen auf bis zu 720 mmHg erhöhen, so dass eine gute Diffusionsleistung erzielt werden kann. Die Partialdruckdifferenz für

Kohlendioxid ist aufgrund des geringen CO<sub>2</sub>-Gehalts des Blutes mit physiologischerweise weniger als 45 mmHg vergleichsweise gering. Außer durch den Einsatz eines CO<sub>2</sub> freien Austauschgases lässt sich dieses Konzentrationsgefälle nicht direkt weiter technisch beeinflussen.

Eine Lösung hierfür schien durch die Verwendung mikroporöser Membranen gefunden. Diese aus Polyethylen hergestellten Membranen weisen viele Poren mit Durchmessern zwischen 1 – 6 µm auf und ermöglichen einen deutlich verbesserten Gasaustausch.

Der Einsatz der mikroporösen Membranen wies zu Beginn einige Komplikationen auf. Zu hohe Gasperfusionsdrücke führten zum Übertritt von Gas auf die Blutseite und in folge zu Mikroembolien. Lag der hydrodynamische Druck auf der Seite des Blutes hingegen über dem des Gases kam es zum sogenannten Plasma Leakage. Über die Poren wurden Flüssigkeit und Blutproteine abgepresst, so dass innerhalb kurzer Zeit die Gasaustauschfunktion erheblich herabgesetzt war <sup>60</sup>.

Die Versiegelung der Poren auf der Blutseite der Membrankapillaren mit einer ultradünnen Silikonmembran konnte die Entstehung des Plasma Leakage erheblich reduzieren <sup>60</sup>.

Durch die Einführung von Poly-4-methyl-1-penten (PMP) war schließlich ein neuer Werkstoffes gefunden, der den technischen Ansprüchen an eine Hohlfaserdiffusionsmembran noch besser gerecht werden konnte. PMP Oxygenatoren sind jenen aus Silikon hinsichtlich der Gastransferrate, Gerätegröße und des technischen Aufwandes zur Beschichtung überlegen <sup>66, 67</sup>. Das Problem des Plasma Leakage tritt bei diesen Oxygenatoren der neuen Generation nicht mehr auf <sup>68, 69</sup>.

### 1.2.6 ECMO Systeme mit Heparinbeschichtung

Ein Meilenstein in der ECMO Technologie stellt die Entwicklung der heparinbeschichteten Oberflächen dar. Eine häufig auftretende Komplikation bei Verwendung der ECMO ist die Aktivierung des Komplementsystems und das Auftreten von Thrombosen aufgrund des Kontakts des Blutes mit Fremdoberflächen. 1983 gelang es Larm et al., mittels einer neuen Methode künstliche Oberflächen mit Heparin zu beschichten. Die Heparinmoleküle werden dabei über eine kovalente Verbindung stabil gebunden, so dass kaum Heparin ins Blut abgegeben wird <sup>70</sup>.

In Folgestudien konnte die erwartete Überlegenheit von beschichteten Systemen

gegenüber unbeschichteten bestätigt werden <sup>71</sup>. Durch den antikoagulativen Effekt sank die Thrombosierungs- und Hämolyserate und konsekutiv die Transfusionsrate <sup>72</sup>.

Der unterbundene direkte Kontakt zu einer Fremdoberfläche führt zu einer verminderten Aktivierung des Komplementsystems, einer geringeren Expression von Leukozytenadhäsionsmolekülen und der damit verbundenen, reduzierten Neutrophilenaktivierung, sowie zur Abnahme der Zytokinausschüttung <sup>73</sup>.

Auch das Auftreten von Oxygenatorversagen ist seltener, der Druckgradient über der Membran blieb bei beschichteten Geräten geringer, wahrscheinlich aufgrund verminderter Ablagerungen von Fibrin und Thrombozyten <sup>73,71</sup>.

Weiter konnte unter Verwendung von heparinbeschichtetem Equipment die systemische Heparinisierung erheblich reduziert, Kosten gesenkt und das klinische Outcome verbessert werden <sup>71</sup>.

Problematisch ist die Nutzung beschichteter Materialien beim Auftreten einer heparininduzierten Thrombozytopenie. Die lokale Antikoagulation mit Prostazyklinen oder Verwendung unbeschichteter beziehungsweise lediglich mit Albumin beschichteter Systeme in Kombination mit alternativen Gerinnungsinhibitoren wie Hirudin, Danaparoid oder Argatroban gestaltet sich schwierig, hat aber in Einzelfällen zu befriedigenden Ergebnissen führen können <sup>48,74</sup>.

### 1.3 Zielsetzung der Studie

Im Klinikum der Universität Regensburg werden Erwachsene mit schwerem ARDS bei entsprechender Indikation seit dem Jahr 2006 mit dem ECMO-System der Firma Maquet (Maquet Cardiopulmonary AG, Hirrlingen, Germany) unterstützt. Dieses setzt sich aus dem Maquet Jostra Quadrox PLS Membranoxygenator und der Maquet Jostra Rotaflow Zentrifugalpumpe zusammen.

Im Rahmen dieser Arbeit werden die Daten von sechzig an schwerem ARDS unterschiedlicher Genese erkrankter Patienten ausgewertet, die konsekutiv im venösen Kanülierungsmodus therapiert worden waren. Das Outcome der Patienten, die Leistungsfähigkeit und Effizienz des ECMO-Systems im klinischen Alltag, sowie auftretende Komplikationen in der Anwendung werden beschrieben.

Die Genehmigung für diese Studie wurde beim Ethikkomitee der Universität Regensburg eingeholt.

## 2 Material und Methoden

### 2.1 Membranoxygenator Quadrox PLS

Bei dem in der Studie eingesetzten Oxygenator handelt es sich um den Jostra Quadrox PLS (Permanent Life Support) (Maquet Cardiopulmonary AG, Hirrlingen, Germany). Er gehört zur neuen Generation der außen durchströmten, miniaturisierten Poly-Methyl-Penten Kapillarmembranoxygenatoren.

Die PMP Hohlfasermembran ist plasmadicht, so dass Plasma Leakage und Mikroembolien nicht auftreten.

Das Vorfüllvolumen (Priming Volume) des Oxygenators beträgt 250 mL, so dass eine Hämodilution gering gehalten wird. Der Wärmetauscher ist oberflächensparend in den Oxygenator integriert <sup>75</sup>. Die geringe Gesamtgröße des Oxygenators lässt, in Kombination mit der miniaturisierten Pumpe auch eine Verwendung im boden- und luftgebundenen Patiententransport zu. Das gesamte System kann von einer Person getragen werden <sup>76</sup>. Der Oxygenator verfügt über eine Heparinbeschichtung. Es handelt sich dabei um eine sogenannte Bioline Beschichtung, bei der rekombinantes humanes Albumin an die Kunststoffoberflächen adsorbiert wird und als Rezeptor für kovalent gebundenes Heparin fungiert. Durch die Minimierung der Fremdoberfläche und die Bioline Beschichtung wird eine Aktivierung des Gerinnungssystems mit konsekutiver Thrombenbildung und Hämolyse vermieden <sup>77</sup>.



Abbildung 2.1.1: Oxygenator Jostra Quadrox PLS

Durch den Einsatz von Kapillarmembranmatten beträgt die effektive Gasaustauschoberfläche 1,8 m<sup>2</sup>. Der Druckabfall über den Oxygenator beträgt 40 mmHg bei einem Blutfluss von 4 L pro Minute.

In Europa ist der Quadrox PLS Oxygenator für den Langzeit Einsatz mit einer Dauer von bis zu 14 Tagen zugelassen.

### 2.2 Pumpeneinheit Rotaflow

Die Pumpe, die in Regensburg Anwendung in den ECMO-Systemen findet, ist die Jostra Rotaflow Zentrifugalpumpe (Maquet Cardiopulmonary AG, Hirrlingen, Germany).

Die Durchflusseinheit dieser Pumpe ist spiralförmig aufgebaut. Das Blut fließt zentral in die Einheit ein und läuft durch eine rotierende Scheibe mit zentrifugal angelegten Flusskanälen. Die Antriebsscheibe ist auf einer Saphirkugel einpunktgelagert, um die Reibung und daraus resultierende Hitzeentwicklung zu minimieren. Durch die wirkende Zentrifugalkraft wird in dem umgebenden, wendelförmigen Schlauchsystem ein Fluss generiert, das Blut wird ausgetrieben. Die Wendelform gewährt optimale Strömungsverhältnisse, stagnierende Blutzonen treten nicht auf <sup>75</sup>.



Abbildung 2.2.2: Wendelförmiger Pumpenkopf der Jostra Rotaflow

Die Förderung des Blutes durch Zentrifugalkraft gewährleistet eine geringe Hämolyserate und hat sich diesbezüglich gegenüber den in der Vergangenheit eingesetzten Rollerpumpen als überlegen erwiesen <sup>78,79</sup>. Die hydraulische Wirksamkeit des erzeugten Soges ist hoch und ermöglicht eine Flussrate bis zu 9,9 Litern pro Minute.

Durch die Miniaturisierung der Durchflusseinheit hat die Pumpe ein Vorfüllvolumen von

32 ml. Die Oberfläche beträgt 190cm<sup>2</sup> und ist, wie auch der Oxygenator selbst, mit der Bioline Heparinbeschichtung versehen.

Der Aufbau der Pumpenkonzole ermöglicht eine flexible Positionierung der Pumpe und so eine Reduzierung der Schlauchlänge, wodurch das Volumen des gesamten extrakorporalen Kreislauf so klein wie möglich gehalten wird.

In die Antriebseinheit integriert ist ein Strömungssensor zur Fluss Erfassung und ein Blasendetektor, um Leckagen mit Lufteinschluss schnell feststellen zu können.

Die Pumpe kann auch mobil für die Dauer von 90 Minuten über eine Batterie betrieben werden. Im Notfall ist sie im manuellen Modus auch kurzfristig ohne elektrischen Strom einsatzfähig.



Abbildung 2.2.3: Zentrifugalpumpe Jostra Rotaflow mit Pumpenkonzole

### 2.3 Patientencharakteristika

In der Zeit von April 2006 bis Dezember 2008 wurden in der Universitätsklinik Regensburg sechzig erwachsene Patienten mit dem oben beschriebenen venovenösen ECMO-System unterstützt. Von den sechzig Patienten waren 15 weiblichen und 45 männlichen Geschlechts. Die Patienten hatten im Median (Interquartile) ein Alter von 53 Jahren (42 – 66 Jahre) und einen BMI von 29 (25 – 33).

Um den Zustand und den Schweregrad der Erkrankung der Patienten zu objektivieren, wurden vor Unterstützungsbeginn für jeden Patienten die Werte des Sequential Organ Failure Assessment Score (SOFA)<sup>80</sup> und den Lung Injury Score (LIS)<sup>81</sup> bestimmt. In die Berechnung des SOFA Wertes gehen Parameter der Atmung, der

Gerinnungsfähigkeit, der Leberfunktion, des Kreislaufs, des Zentralen Nervensystems und der Nierenfunktion ein (siehe Anhang). Für den Punktwert des Glasgow Coma Scale <sup>82</sup>, der in die Berechnung des SOFA Scores eingeht, wurden für sedierte Patienten mit den angenommenen Werten vor Intubation gerechnet.

Zum Zeitpunkt des Unterstützungsbeginns lag der mediane Wert für den SOFA Score bei 14 (11 – 16).

Für den LIS werden alveoläre Konsolidierung in der Röntgenthoraxaufnahme, das Ausmaß einer Hypoxämie, der PEEP und die statische Compliance berücksichtigt (siehe Anhang). Im LIS Score hatten die Patienten im Median 3,5 (3,25 – 3,75) Punkte, bei einem maximal möglichen Wert von 4 Punkten.

Bis auf drei Patienten waren vor Unterstützungsbeginn alle Patienten (95%) katecholaminpflichtig mit einer medianen Noradrenaldosis von 0,35 µg/kg/min (0,16 – 0,85 µg/kg/min).

Bei 28 Patienten (47%) lag vor Einschluss ein akutes Nierenversagen vor. 13 (22%) Patienten wiesen Thrombozytenzahlen von unter 80.000 /mm<sup>3</sup> auf. Hinweise auf eine Verbrauchskoagulopathie fanden sich bei 22 Patienten (37%) mit einer partiellen Thromboplastinzeit PTT von über 60 Sekunden und einem auf mehr als die Hälfte der Norm reduzierten Antithrombin III Wert.

### 2.4 Optimierung der Beatmung vor Einschluss

Der Einsatz der ECMO ist dann indiziert, wenn alle konservativen Maßnahmen nicht zu einer ausreichenden Verbesserung des Patienten führen konnten. Sofern die Akuität der Erkrankung es zulässt, ist eine Optimierung der Beatmung vor Anschluss der ECMO unerlässlich. Für die Studienpatienten wurden entsprechende Möglichkeiten umfangreich ausgeschöpft.

Die Sauerstoffversorgung wurde durch eine hohe inspiratorische Sauerstofffraktion (FiO<sub>2</sub>) gestützt und musste bei fast allen Patienten (ausschließlich 3) bis auf hundert Prozent gesteigert werden.

Durch kurzzeitiges Blähen der Lunge zur Wiedereröffnung atelektatischer Areale im Rahmen von Rekrutementmanövern wurde versucht, die Beatmungssituation zu verbessern. Um Atelektasen längerfristig zu vermeiden ist ein erhöhter positiver endexpiratorischer Druck (PEEP) notwendig, der auch nach Anschluss des ECMO Systems zunächst belassen wurde und erst nach Verbesserung der Lungenfunktion gesenkt wurde.

Bei einigen Patienten wurde zusätzlich versucht, durch Bauchlagerung dorsale

Lungenanteile zu rekrutieren und mit beatmen zu können.

Ausgewählten Patienten wurde zur Optimierung der Lungenperfusion gefäßerweiternde Präparate wie Stickstoffmonoxid (NO) und Ilomedin verabreicht.

Sechs Patienten wurden vor Einbau der ECMO mittels Hochfrequenzbeatmung (HFOV) unterstützt, alle anderen Patienten wurden konventionell druckkontrolliert beatmet.

### 2.5 Einschlusskriterien

In die Studie eingeschlossen wurden Patienten mit schwerem ARDS, die entweder einen Punktwert von 3 oder mehr im Lung Injury Score (LIS) nach Murray<sup>81</sup> aufwiesen, die einen Horowitz Index Wert < 80 mmHg erreichten oder bei denen eine Hyperkapnie mit einem pH von <7,2 vorlag, die durch konventionelle Beatmung nicht beherrscht werden konnte.

Drohendes Rechtsherzversagen oder kardiogener Schock anderer Genese waren Ausschlusskriterien für den Anschluss einer veno-venösen ECMO. Diese Patienten wurden mit einer veno-arteriellen ECMO versorgt und sind somit nicht in dieser Studie geführt.

Patientenalter, Thrombozytopenie oder DIC, akutes Nierenversagen und Immunsuppression stellten grundsätzlich kein Ausschlusskriterium dar.

### 2.6 Anschluss der ECMO

Dem Anschluss des Systems ging eine Ultraschallkontrolle der zu punktierenden Gefäße voraus, um anatomische Abweichung berücksichtigen und Thrombosen ausschließen zu können.

Die Gefäße wurden in Seldinger Technik punktiert und großlumige Kanülen eingebracht. Der blutabführende Zugang des Systems wurde in der Regel über die rechte Femoralvene etabliert. Hierzu wurde eine lange 21 – 23 French Kanüle (Sorin Group Deutschland GmbH, Munich, Germany oder Medtronic GmbH, Meerbusch, Germany) in die Femoralvene verbracht und in die unter Hohlvene (Vena cava inferior) bis auf Höhe des Zwerchfells vorgeschoben.

Der Rückfluss erfolgte über eine kurze 15 – 17 French Kanüle (Novalung GmbH, Talheim, Germany), die in den meisten Fällen in die rechte innere Drosselvene (Vena jugularis interna) implantiert wurde. In einigen Fällen erfolgte der Rückfluss über die

innere Drosselvene der Gegenseite oder über die Vena subclavia. Um eine Rezirkulation oxygenierten Blutes zu vermeiden, wurde zwischen den Kanülenspitzen ein Abstand von über zehn Zentimetern eingehalten.

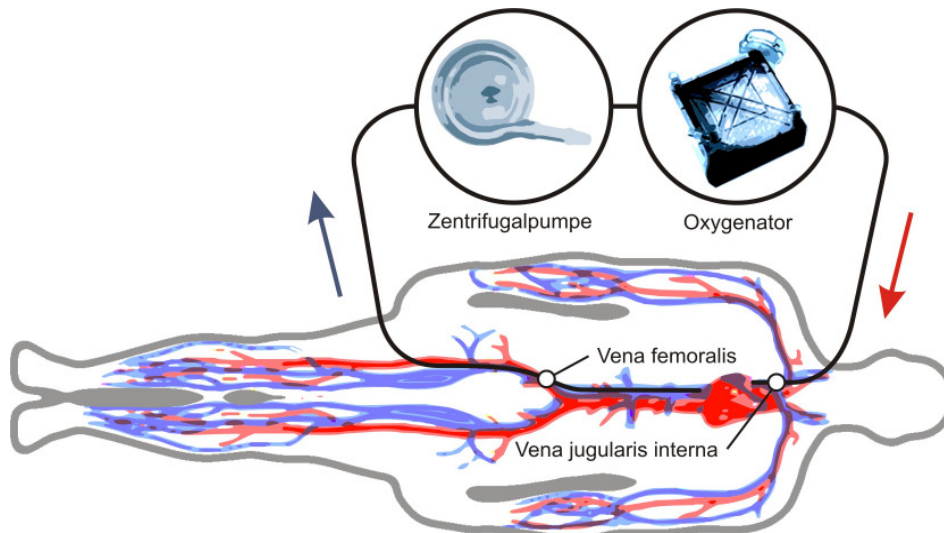


Abbildung 2.6.1: Schema: Anschluss der ECMO

### 2.7 Management der ECMO Patienten und Weaning

Zu Beginn der Unterstützung wurde der Blutfluss zunächst auf etwa zweieinhalb bis drei Liter pro Minute eingestellt, der Gasfluss betrug circa sechs Liter pro Minute. Im weiteren Verlauf wurde der Blutfluss an die arterielle Oxygenierung angepasst. Ein arterieller Sauerstoffpartialdruck von 75 mmHg wurde als Ziel definiert.

Über den Gasfluss wurde der arterielle Kohlendioxidpartialdruck gesteuert und so der pH auf Normalwerte eingestellt.

#### 2.7.1 Beatmungsregime

Die Beatmung wurde nach Initiierung der ECMO möglichst protektiv weitergeführt. Beatmungsparameter wie das Tidalvolumen, das Atemminutenvolumen, der Spitzendruck, die inspiratorische Sauerstofffraktion und der positive endexpiratorische Druck wurden gesenkt. Der PEEP wurde zu Beginn der Unterstützung konstant

gehalten, um eine weitere Atelektasenbildung zu verhindern. Erst nach Besserung der Lungenfunktion wurde der PEEP abgesenkt.

Die unterstützte Spontanatmung der Patienten war erwünscht, weswegen der Einsatz von Muskelrelaxantien vermieden und die Analgosedierung im Verlauf reduziert wurde. Die Ernährung wurde frühest möglich enteral über eine Magensonde durchgeführt.

### 2.7.2 Antikoagulation und Transfusion

Aufgrund der Heparinbeschichtung des gesamten ECMO Systems (sogenanntes „tip to tip coating“) konnte auf eine starke systemische Antikoagulation verzichtet werden, eine Ziel-PTT von 1,5 bis 2,0 - fachen der Norm wurde angestrebt. Zusätzlich zu den low dose Heparin-gaben wurden die Patienten sofern sie keine Kontraindikation aufwiesen mit hundert Milligramm Acetylsalicylsäure pro Tag zur Thrombozytenaggregationshemmung therapiert.

Bei Patienten mit aktiver Blutung wurde die Antikoagulation ausgesetzt. Die Empfehlung für die Transfusion von Erythrozytenkonzentraten wurde bei einem Hämoglobinwert von unter acht Gramm pro Deziliter festgelegt, lag jedoch, ebenso wie die Substitution von Thrombozyten, im Ermessen des behandelnden Arztes. Für die Gabe von Thrombozytenkonzentraten lag die Grenze bei einem Wert von 20.000 pro Mikroliter.

### 2.7.3 Weaning

Die Entwöhnung der Patienten von der Unterstützung des ECMO Kreislaufs, das Weaning, wurde nach Behandlung der Grunderkrankung und der Besserung der Eigenfunktion der Lunge durchgeführt. Hierzu wurde zunächst der Blutfluss auf 1,5 Liter pro Minute abgesenkt und der Gasfluss schrittweise zurückgefahren und schließlich für 30 Minuten gänzlich abgestellt. Verblieben die arteriellen Blutgaswerte im akzeptablen Bereich, konnte das System entfernt werden und die Kanülen unter leichtem Sog gezogen werden. Die Kompression der Punktionsstelle nach Dekanülierung erfolgte manuell.

### 2.8 Datenerfassung und Studiendesign

Die Daten wurden prospektiv erfasst. Die Blutgaswerte, die Beatmungsparameter und der Katecholaminbedarf wurden unmittelbar vor der Implantation des Systems, nach zwei Stunden, am ersten und zweiten Verlaufstag, zwei Stunden nach der Explantation und am ersten Tag nach Explantation erfasst. Die Blutgasanalyse wurde mit dem Radiometer 700 und 615 (Radiometer, Kopenhagen, Dänemark) durchgeführt.

Laborwerte und der Transfusionsbedarf wurden täglich erfasst.

Der ECMO Kreislauf wurde zweimal täglich hinsichtlich der Gastransferleistung und des Druckabfalls über den Oxygenator überprüft. Die Transferleistung für Sauerstoff und Kohlendioxid wurden berechnet, aus der Differenz zwischen dem Gehalt vor und nach dem Oxygenator, die mit dem Blutfluss pro Minute multipliziert wurde.

Als Endpunkt der Studie wurde die Verlegung der Patienten von der Intensivstation auf die Normalstation gewählt. Patienten die auf die Normalstation verlegt werden konnten, sind in der Studie in der Gruppe der Überlebenden zusammengefasst, Patienten die während des Intensivaufenthaltes verstarben, entsprechend in der Gruppe der Verstorbenen.

### 2.9 Statistik

Für die Werte werden die Mediane und die Interquartilen angegeben, sofern nicht anders beschrieben. Alle Werte wurden mit dem Kolmogorov-Smirnov Test auf eine normale Verteilung hin getestet.

Für gepaarte Werte wurde die Analyse mit dem nichtparametrischen Wilcoxon Test und dem Friedman Test durchgeführt.

Ein p-Wert von weniger als 0,05 wurde als statistisch signifikant angesehen. Die statistische Analyse wurde mit SPSS 16.0 (SPSS Inc, Chicago, IL, USA) umgesetzt.

### 3 Ergebnisse

#### 3.1 Patientendaten, Diagnosen und Outcome

##### 3.1.1 Patientendaten vor Einschluss und Outcome

Insgesamt 60 Patienten mit schwerem ARDS wurden über die Laufzeit der Studie mit dem neuen System unterstützt.

Von den eingeschlossenen Patienten konnten 37 (62%) erfolgreich vom ECMO-System entwöhnt werden, 23 Patienten (38%) verstarben am Gerät. Zehn der entwöhnten Patienten (17%) verstarben während des weiteren Aufenthaltes auf der Intensivstation. Insgesamt verstarben 33 Patienten (55%), wohingegen 27 Patienten (45%) langfristig überlebten und von der Intensivstation entlassen wurden.

Für alle Patienten gemeinsam lag das Alter im Median bei 53 (42 – 66 Jahren). Das Patientenalter war bei den Überlebenden mit 49 (32 – 60) Jahren signifikant niedriger als bei den Verstorbenen mit einem Zentralwert von 54 Jahren (48 – 73 Jahre).

Die Geschlechtsverteilung männlich zu weiblich war insgesamt 3:1 (45:15), für die Überlebenden ergab sich ein Verhältnis von 3,5:1 (21:6) und für die Verstorbenen ein Verhältnis von 3,8:1 (34:9).

Der BMI lag für die gesamte Studienpopulation bei 29 (25 – 33) kg/m<sup>2</sup>. Mit 27 (24 – 33) kg/m<sup>2</sup> war der Wert der Überlebenden nicht signifikant unterschiedlich zu den Verstorbenen, die einen medianen Wert von 29 (26 – 33) kg/m<sup>2</sup> aufwiesen.

Für die Beatmungsdauer vor Anschluss an die ECMO konnte kein signifikanter Unterschied gefunden werden. Das Gesamtkollektiv hatte im Median 1 Beatmungstag (1 – 4,8), die Gruppe der Überlebenden ebenso 1 Tag (0,9 – 2,0) vor ECMO-Therapie, die Gruppe der Verstorbenen lag mit einem Medianwert von 2 Tagen (1,0 – 7,0) nur unwesentlich darüber.

Die mittlere Unterstützungsdauer betrug 9 Tage (5 – 13 Tage) für alle Patienten. In der Gruppe der Überlebenden war die mittlere Unterstützungsdauer mit 6 Tagen (4 – 10Tage) gegenüber den Verstorbenen mit 9 Tagen (7 – 13 Tage) nicht signifikant kürzer. Ein längerer Unterstützungsbedarf in der Gruppe der Verstorbenen war tendenziell erkennbar.

Die Gesamtheit der Patienten wies vor Einschluss einen mittleren Punktwert von 14 (11 – 16) im SOFA Score auf. Retrospektiv betrachtet ergibt sich für die Gruppe der Überlebenden ein medianer Wert von 11 (10 – 14). Die Verstorbenen erzielten mit 15 (13 – 17) einen signifikant höheren Wert.

Im LIS Score ergab sich für alle Patienten ein Wert von 3,5 Punkten (3,25 – 3,75). Hier

lag der Wert für die Überlebenden mit 3,5 (3,25 – 3,75) nicht signifikant tiefer als der Wert für die Verstorbenen mit 3,75 (3,38 – 3,75).

Hochsignifikante Unterschiede waren bezüglich des akuten Nierenversagens zu beobachten. Ein solches lag bei beinahe jedem zweiten Patienten des Gesamtkollektivs vor (47%, 28/60 Patienten), innerhalb der Gruppe der Verstorbenen bei zwei Dritteln (67%, 22/33 Patienten), innerhalb der Gruppe der Überlebenden hingegen lediglich bei etwa einem Fünftel (22%, 6/27 Patienten).

Die Patientendaten vor Einschluss sind in Tabelle 3.1.1 zusammengefasst und nach Outcome eingeteilt.

	Gesamt	Überlebende	Verstorbene
Alter (Jahre)	53 (42 – 66)	49 (32 – 60)	54 (48 - 73)*
Geschlecht (m:w)	45:15	21:6	24:9
BMI (kg/m <sup>2</sup> )	29 (25 – 33)	27 (24 - 33)	29 (26 - 33)
Beatmungstage vor ECMO	1,0 (1,0 – 4,8)	1,0 (0,9 – 2,0)	2,0 (1,0 – 7,0)
Unterstützungsdauer	9 (5 – 13)	6 (4 - 10)	9 (7 - 13)
SOFA Score	14 (11 – 16)	11 (10 – 14)	15 (13 - 17)*
LIS Score	3,5 (3,25 – 3,75)	3,5 (3,25 – 3,75)	3,75 (3,38 – 3,75)
Nierenversagen	28 (47%)	6 (22%)	22 (67%)**

Tabelle 3.1.1: Patientendaten vor Einschluss, \* = p < 0,05; \*\* = p < 0,001, Median (Quartile/Prozent)

### 3.1.2 Diagnosen

#### 3.1.2.1 Pneumogene Sepsis

Die häufigste Indikationsdiagnose für den Anschluss der ECMO war ein ARDS ausgelöst durch beidseitige Pneumonien (36 Patienten, 60%).

Die meisten der Pneumonien entstanden auf dem Boden von Vorerkrankungen, die einer immunsuppressiven Behandlung mit Glukokortikoiden oder Chemotherapeutika

bedurften oder eine unmittelbare, pathologische, immunsuppressive Komponente aufwiesen (13 Patienten). Führend in dieser Gruppe waren Erkrankungen aus dem autoimmunen Formenkreis (5 Patienten: zwei mit Multipler Sklerose, je einer mit Sarkoidose, Systemischem Lupus Erythematodes, rheumatoider Arthritis) und onkologische Erkrankungen (4 Patienten: je einer mit cerebraler Raumforderung unklarer Genese, metastasiertem Mamma Carcinom, follikulärem B Non-Hodgkin-Lymphom, Leichtketten Plasmozytom). Weiter waren je ein Patient mit Zustand nach beidseitiger Lungentransplantation, zystischer Fibrose, HIV in dieser Gruppe enthalten. Zweit häufigster Pneumonieauslöser war Aspiration (11 Patienten). Häufigster Aspirationszeitpunkt war hierbei während der Narkoseeinleitung (4 Patienten) und während der Reanimation (2 Patienten). Weitere Gründe für die Aspiration waren unter anderem Alkoholintoxikation, postoperative Ileusbildung und Hyperemesis mit Ausbildung eines Boerhaave-Syndroms.

Ambulant erworbene Pneumonien machten die drittstärkste Gruppe aus (6 Patienten), gefolgt von der Gruppe der nosokomial erworbenen Pneumonien (4 Patienten) und Pneumonien andere Genese (2 Patienten).

#### 3.1.2.2 Extrapulmonale Sepsis

Neben diesen primär pulmonalen Entitäten war hauptsächlich eine systemische, extrapulmonale Sepsis ursächlich für die Entstehung des ARDS (15 Patienten, 25%). Am häufigsten ging das septische Geschehen von einem abdominalen Fokus aus (7 Patienten: zwei Patienten mit Pankreatitiden, je ein Patient mit Cholezystitis, Hepatitis im Rahmen eines exazerbierten M. Wilson, perforiertem Leberabszess, Dünndarmleakage mit Peritonitis), gefolgt von kardialen Foki (3 Patienten: je ein Patient mit Kardiomyopathie, Trikuspidalklappenendokarditis, Sepsis nach Aortenklappenersatz und Mitralklappenrekonstruktion), systemische Septikämien infolge von Immunsuppression (2 Patienten: je ein Patient mit chronisch lymphatischer Leukämie, akuter myeloischer Leukämie) und anderen (2 Patienten: je ein Patient mit Sepsis nach Schultergelenksempyem, Sepsis nach Prostatavesikulektomie).

#### 3.1.2.3 Polytrauma

Diese Gruppe umfasste vier Patienten (7%), die nach Verkehrsunfällen mit Polytraumatisierung schwerstes ARDS entwickelten.

## 3.1.2.4 Andere Genese

Weitere unterschiedliche Indikationen für den Einsatz der ECMO waren bei 5 Patienten (8%) gegeben. Darunter waren zwei Patienten mit diffusen alveolären Blutungen, ein Patient mit schwerstem Status Asthmaticus, ein Patient mit pulmonaler Embolie in Kombination mit einer Pneumonie und ein Patient mit fulminantem Morbus Still mit Multiorganversagen.

## 3.1.3 Outcome nach Diagnosegruppen

Tabelle 3.1.3 bietet eine Übersicht über das Outcome gruppiert nach Diagnosegruppen. Aufgrund des deutlich unterschiedlichen Outcomes in der Gruppe der Pneumonien, ist das Outcome für die Pneumonien mit und ohne Aspiration zusätzlich gesondert aufgeführt.

	Gesamt	Entwöhnte Patienten	Langzeitüberlebende	Verstorbene
alle	60 (100)	37 (62)	27 (45)	33 (55)
<u>Diagnosen</u>				
Pneumonien (gesamt)	36 (60)	22 (61)	17 (47)	19 (53)
Pneumonien (ohne Aspiration)	25 (42)	16 (64)	14 (56)	11 (44)
Aspirationspneumonien	11 (18)	6 (55)	3 (27)	8 (73)
Sepsis	15 (25)	7 (47)	3 (20)	12 (80)
Polytrauma	4 (7)	3 (75)	2 (50)	2 (50)
Andere	5 (8)	5 (100)	5 (100)	0 (0)

Tabelle 3.1.3: Outcome nach Diagnosegruppen, Anzahl N (Anteil in % der Gesamtpatienten bzw. innerhalb der jeweiligen Gruppe)

## 3.2 Gasaustausch, pH und Hämodynamik

Der Sauerstoffpartialdruck ( $\text{PaO}_2$ ) wird in Relation zur inspiratorischen Sauerstofffraktion ( $\text{FiO}_2$ ) dargestellt (Abbildung 3.2.1). Dieser als Horowitz Quotient bekannte Wert gibt Aufschluss über die arterielle Oxygenation in Abhängigkeit zum dargebotenen Sauerstoff.

Die Sauerstoffversorgung wurde über die gesamte Dauer des Verfahrens kontinuierlich verbessert. Initial kam es durch die Substitutionsleistung der ECMO zu einem hochsignifikanten Anstieg ( $p < 0,001$ ). Hin zum zweiten Tag war erneut eine hochsignifikante Verbesserung des Horowitz Quotienten zu verzeichnen ( $p < 0,001$ ). Im weiteren Verlauf stiegen die Werte weiter an, so dass bei den Messungen zum Zeitpunkt des Unterstützungsendes und nach dem Weaning höhere Oxygenierungswerte als mit ECMO Unterstützung erzielt wurden.

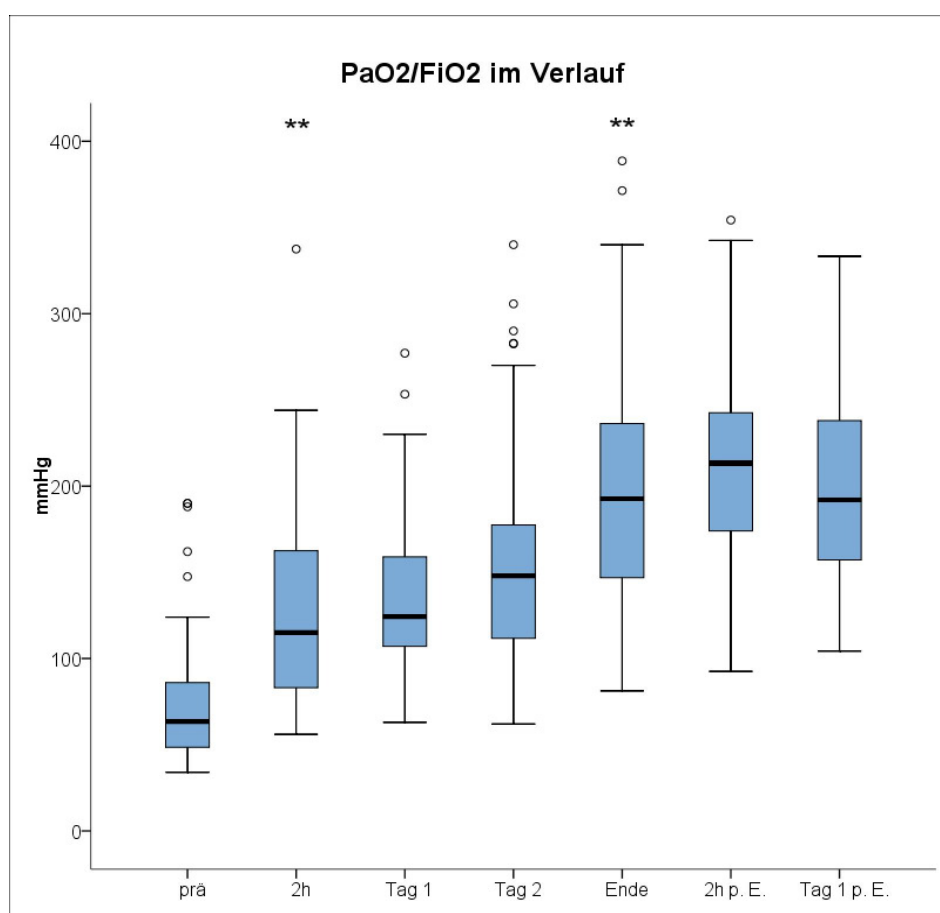


Abbildung 3.2.1:  $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$  im Verlauf, \* =  $p < 0,05$ ; \*\* =  $p < 0,001$  in Relation zum vorangehenden Wert

Ergänzend sind in Tabelle 3.2.1 die Verlaufswerte für den PaO<sub>2</sub> und die FiO<sub>2</sub> gesondert aufgeführt.

	prä Implant	2h	1.Tag	2.Tag	Ende ECMO, Überlebende	Ende ECMO, Verstorbene	2h post Explant	1 Tag nach Explant
PaO <sub>2</sub>	62 (48 – 86)	79** (66 – 112)	79 (70 – 94)	75 (67 – 94)	90 (79 – 103)	87 (75 – 95)	96 (81 – 106)	86 (69 – 105)
FiO <sub>2</sub>	1,0 (1,0 – 1,0)	0,8** (0,6 – 0,9)	0,6** (0,6 – 0,7)	0,5** (0,5 – 0,6)	0,4** (0,4 – 0,5)	0,5 (0,5 – 0,6)	0,5* (0,4 – 0,5)	0,5* (0,4 – 0,5)

Tabelle 3.2.1: PaO<sub>2</sub> [mmHg] im Verlauf, \* = p < 0,05; \*\* = p < 0,001 in Relation zum vorangehenden Wert

Entgegengesetzt zum Anstieg des Sauerstoffpartialdruckes fielen die PaCO<sub>2</sub> Werte durch die Unterstützung des Organersatzverfahrens nach Anschluss rasch hochsignifikant ab und verblieben über die gesamte Dauer des Verfahrens auf niedrigem Niveau. Nach Beendigung der Unterstützung trat ein hochsignifikanter Anstieg (p < 0,001) auf Werte leicht oberhalb des Normwertes 46 (41 – 55) mmHg.

In Abbildung 3.2.2 sind die Kohlendioxidpartialdruckwerte über die Zeit grafisch dargestellt.

In Analogie zu den PaCO<sub>2</sub> Werten änderte sich der arterielle Blut pH während der Unterstützung. Ausgehend von überwiegend azidotischen Werten stellte sich nach Beginn der ECMO bereits nach kurzer Zeit ein hochsignifikanter Anstieg des pHs ein. Über die Unterstützungsdauer war en gros eine Stabilisierung der Werte im Bereich der Norm festzustellen. Zum Zeitpunkt des Weaning kam es zu einem zu erwartenden, signifikanten Abfall, im Median noch im niedrig normalen Bereich. Nach ECMO fiel der pH zunächst weiter hochsignifikant ab (p < 0,001), nach einem Tag war ein Trend hin zur Normalisierung der Werte erkennbar.

Die Verlaufswerte sind auf der folgenden Seite in Abbildung 3.2.3 als Boxplot dargestellt.

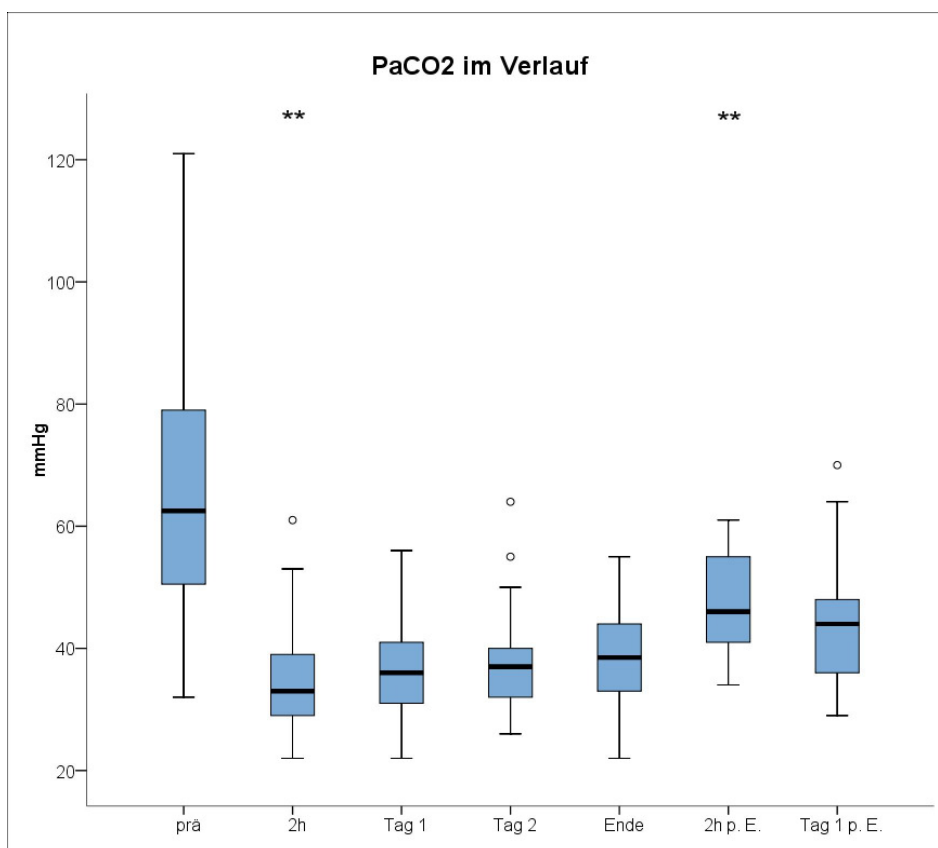


Abbildung 3.2.2: Kohlendioxidpartialdruck im Verlauf, \* =  $p < 0,05$ ; \*\* =  $p < 0,001$  in Relation zum vorangehenden Wert

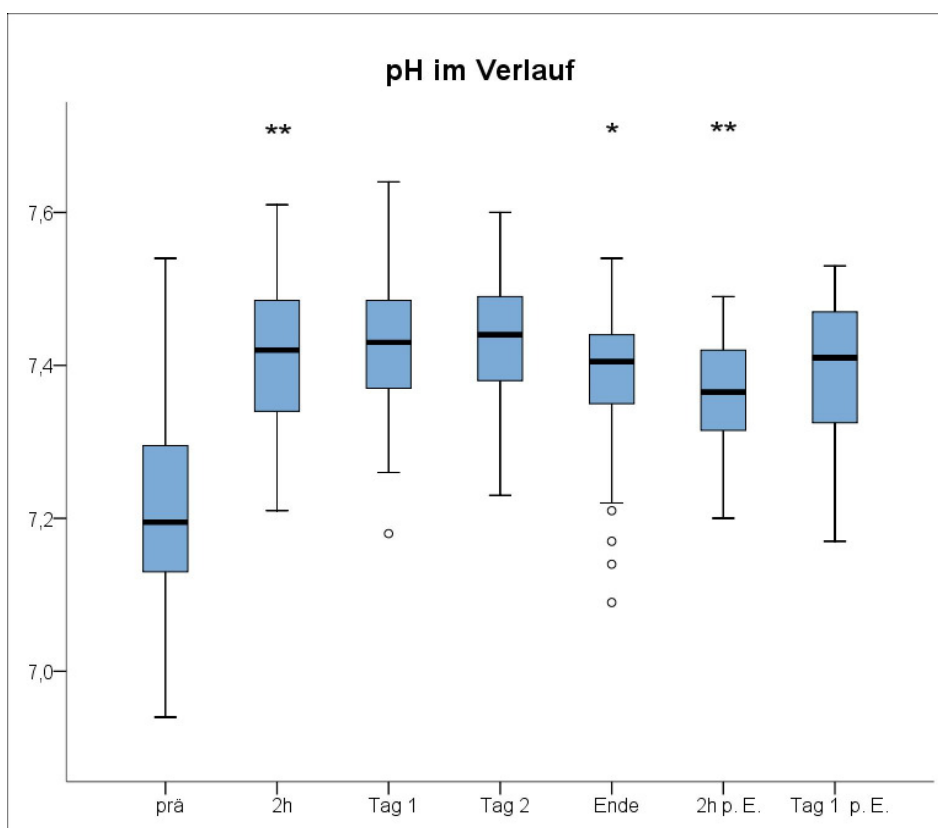


Abbildung 3.2.3: Arterieller pH im Verlauf, \* =  $p < 0,05$ ; \*\* =  $p < 0,001$  in Relation zum vorangehenden Wert

Nach Einbau der ECMO konnten die Noradrenalinindosen innerhalb der ersten 48 Stunden hochsignifikant gesenkt werden ( $p < 0,001$ ). Zum zweiten Unterstützungstag hin lag die weitere Reduktion ebenfalls noch im signifikanten Bereich.

In der Gruppe der Überlebenden konnte zum Endpunkt der Unterstützung bei über der Hälfte der Patienten (14/27) auf Katecholamine verzichtet werden, bei den verbleibenden Patienten waren die Dosen gering. In der Gruppe der Verstorbenen war der Noradrenalinbedarf erwartungsgemäß höher. Hier waren dreiviertel der Patienten (25/33) katecholaminpflichtig.

In der Gruppe der Verstorbenen kam es zu Ende der Unterstützung zu einem hochsignifikanten Abfall des MAPs.

In den Abbildungen 3.2.4 und 3.2.5 sind der Noradrenalinbedarf und der arterielle Mitteldruck über die Zeit dargestellt.

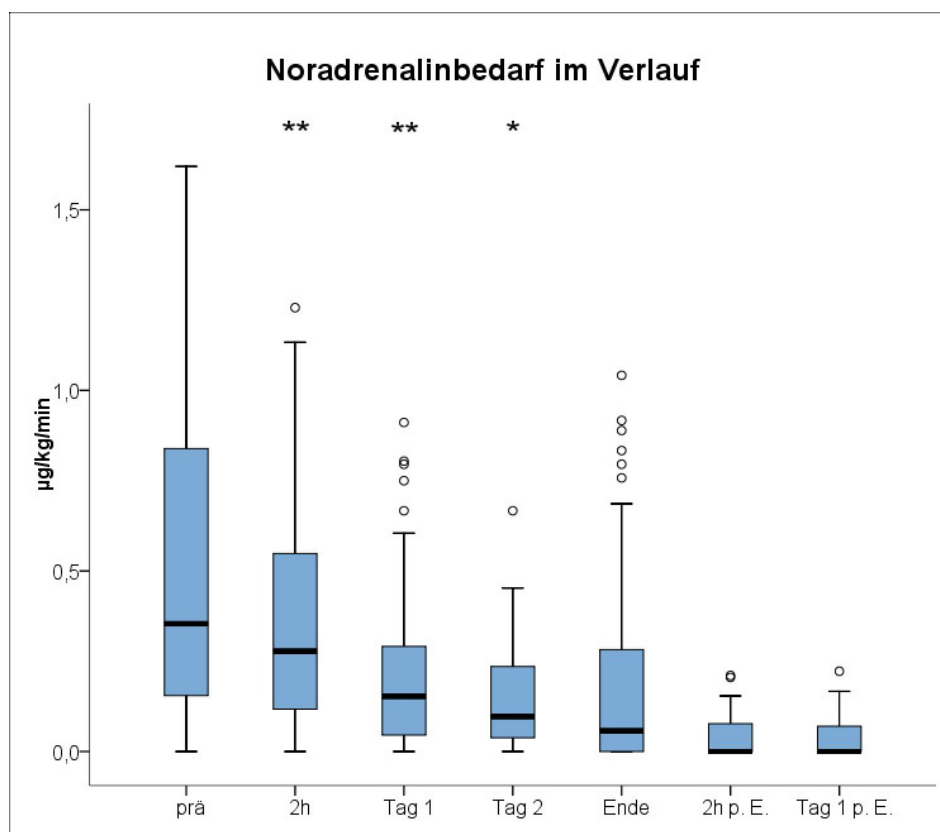


Abbildung 3.2.4: Noradrenalinbedarf im Verlauf, \* =  $p < 0,05$ ; \*\* =  $p < 0,001$  in Relation zum vorangehenden Wert

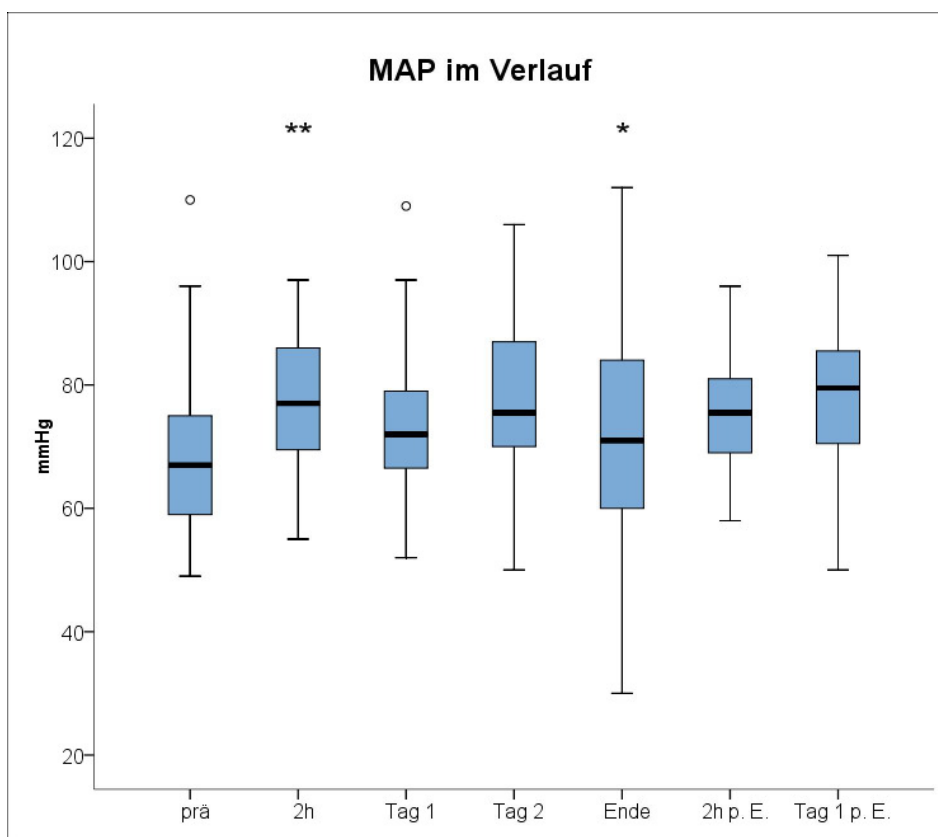


Abbildung 3.2.5: Arterieller Mitteldruck (mean arterial pressure) im Verlauf, \* =  $p < 0,05$ ; \*\* =  $p < 0,001$  in Relation zum vorangehenden Wert

Ergänzend sind in Tabelle 3.2.2 die Werte des Noradrenalinbedarfs und die Werte des arteriellen Mitteldrucks numerisch zusammengefasst und die Werte der Überlebenden und der Verstorbenen differenziert aufgeführt.

	prä Implant	2h	1.Tag	2.Tag	Ende ECMO, Überlebende	Ende ECMO, Verstorbene	2h post Explant	1 Tag nach Explant
Noradrenalin	0,4 (0,2 – 0,8)	0,3** (0,1 – 0,6)	0,2** (0,1 – 0,3)	0,1* (0,0 – 0,2)	0,0* (0,0 – 0,1)	0,3 (0,1 – 0,7)	0,0 (0,0 – 0,1)	0,0 (0,0 – 0,1)
MAP	67 (59 – 76)	77** (69 – 86)	72* (66 – 79)	76 (70 – 87)	80 (71 – 90)	65** (55 – 72)	76 (69 – 81)	80 (70 – 86)

Tabelle 3.2.2: Noradrenalin [ $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ ] und mean arterial pressure (MAP, [mmHg]) im zeitlichen Verlauf, \* =  $p < 0,05$ ; \*\* =  $p < 0,001$  in Relation zum vorangehenden Wert

Der ECMO-Blutfluss wurde initial auf einen medianen Wert von 2,7 (2,5 – 3,0) Liter pro Minute eingestellt und in weiterer Folge innerhalb der nächsten 48 Stunden adaptiert (2,9 (2,5 – 3,2) L/min). Während des Weanings wurde der Blutfuß hochsignifikant gesenkt, um die extrakorporale Unterstützung auszuschleichen.

Der Median für den Gasfluss zwei Stunden nach Implantation lag bei 6 (4 - 8) Litern pro Minute und wurde innerhalb der ersten vierundzwanzig Stunden zunächst auf ähnlichen Werten belassen. Hin zum zweiten Unterstützungstag wurde der Gasfluss tendenziell verstärkt. Im Zuge der Entwöhnung wurde eine Reduktion vorgenommen. Die Verlaufswerte des Blut- und Gasflusses sind in Tabelle 3.2.3 aufgeführt.

	2h	1.Verlaufstag	2.Verlaufstag	Unterstützungsende
Blutfluss	2,7 (2,5 – 3,0)	2,8 (2,5 – 3,1)	2,9 (2,5 – 3,2)	1,8 (1,5 – 2,2)**
Gasfluss	6,0 (4,0 – 8,0)	6,0 (4,0 – 8,0)	7,0 (5,0 – 8,0)*	5,0 (3,0 – 7,5)*

Tabelle 3.2.3: ECMO: Blut- und Gasfluss im Verlauf [L/min], \* =  $p < 0,05$ ; \*\* =  $p < 0,001$  in Relation zum vorangehenden Wert

Bei den Sauerstoff- und Kohlendioxidtransferleistungen waren außer durch die Blut- und Gasflussreduktion im Rahmen des Weanings keine signifikanten Schwankungen zu beobachten. Der Sauerstofftransfer betrug zwei Stunden nach Anschluss 154 (115 – 184) Milliliter pro Minute und stieg im weiteren Verlauf geringfügig. Infolge der gewollten Reduktion während des Weanings fiel der O<sub>2</sub>-Transfer auf 89 (69 – 120) Milliliter pro Minute ( $p < 0,001$ ).

Der Kohlendioxidtransfer betrug initial 210 (161 – 251) Milliliter pro Minute. Hier lag der zwei Stunden Wert leicht über den Folgewerten, da vermutlich initial akkumuliertes Kohlendioxid eliminiert wurde. Auch hier war die Abnahme der Transferleistung in der Entwöhnungsphase hochsignifikant.

mL/min	2h	1.Verlaufstag	2.Verlaufstag	Unterstützungsende
O <sub>2</sub> -Transfer	154 (115 – 184)	156 (127 – 177)	158 (132 – 188)	89 (69 - 120)
CO <sub>2</sub> -Transfer	210 (161 – 251)	191 (160 – 222)	195 (157 – 233)	144 (98 - 183)

Tabelle 3.2.4: ECMO: O<sub>2</sub>- und CO<sub>2</sub>-Transfer im Verlauf, \* =  $p < 0,05$ ; \*\* =  $p < 0,001$  in Relation zum vorangehenden Wert

## 3.3 Respiratorische Parameter

Die Beatmung vor der Unterstützung durch die ECMO musste vergleichsweise aggressiv durchgeführt werden, um einen suffizienten Gasaustausch zu ermöglichen. Während der extrakorporalen Zirkulation konnte die Beatmung protektiver durchgeführt werden.

In Tabelle 3.3.1 sind die Beatmungsparameter vor Unterstützungsbeginn zusammengefasst und nach Outcome differenziert. Die Verteilung bezüglich dieser Parameter wies zu diesem Zeitpunkt keine signifikanten Unterschiede auf.

Median, Quartile		Gesamt	Überlebende	Verstorbene
AZV/Idealgewicht	[mL/kg]	7,4 (6,1 – 8,6)	7,2 (6,1 – 8,9)	7,6 (6,1 – 8,5)
AZV	[mL]	495 (401 – 570)	489 (393 – 599)	500 (404 - 570)
AMV	[mL/min]	13,1 (11,0 – 16,2)	13,1 (10,0 – 16,8)	13,5 (11,2 – 16,2)
PaO <sub>2</sub> /FiO <sub>2</sub>	[mmHg]	64 (48 – 86)	68 (53 – 93)	62 (48 - 86)
PIP	[cm H <sub>2</sub> O]	36 (32 – 40)	35 (31 – 39)	36 (33 - 40)
PEEP	[cm H <sub>2</sub> O]	16 (13 – 20)	16 (13 – 20)	16 (14 - 20)

Tabelle 3.3.1: Respiratorische Parameter vor Einschluss, Abkürzungen siehe Glossar Kapitel 6.3, Idealgewicht entspricht dem prognostiziertem Körpergewicht (predicted bodyweight)

Das Atemzugvolumen wurde unmittelbar nach Beginn der Unterstützung hochsignifikant herabgesetzt, um ein fortgesetztes Volutrauma auf diese Weise zu reduzieren. Während des Weanings nahm das Hubvolumen, zum Teil bedingt durch den Anstieg der Spontanventilation, signifikant zu, so dass die Lunge die Gasaustauschfunktion wieder voll übernehmen konnte. Nach der Explantation des ECMO Systems stieg das Atemzugvolumen hochsignifikant und verblieb in weiterer Folge auf ähnlichen Werten wie vor der Implantation. In Abbildung 3.3.1 sind die Atemzugvolumina pro Kilogramm des prognostizierten Körpergewichts im Verlauf grafisch dargestellt.

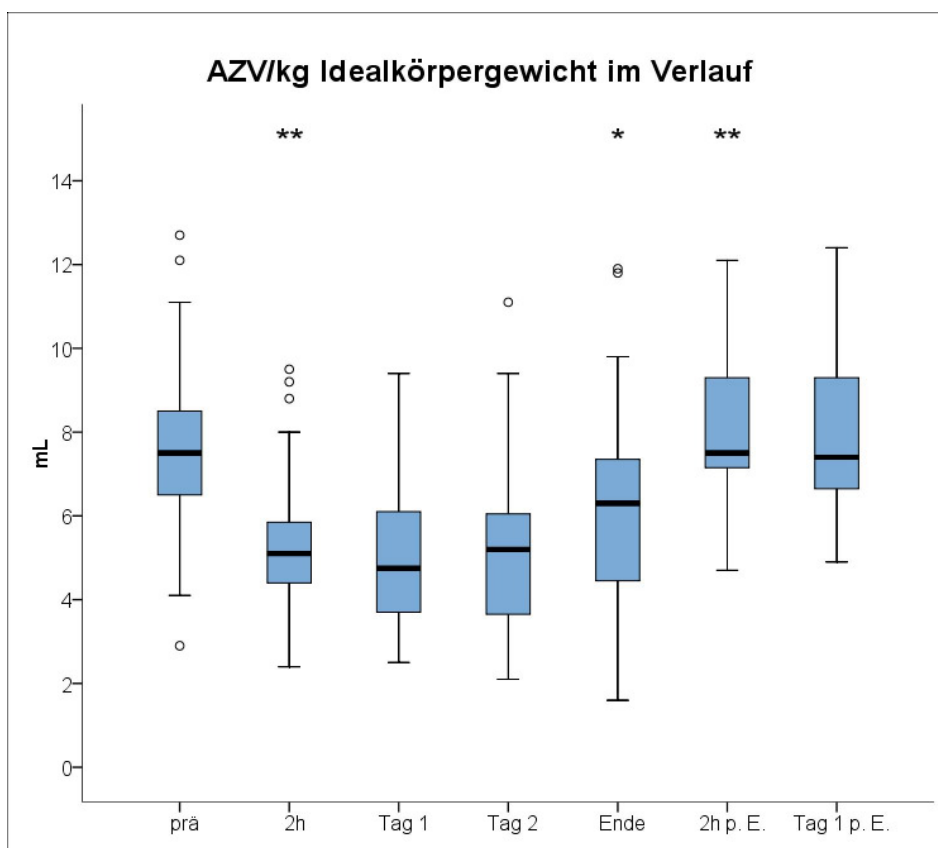


Abbildung 3.3.1: Atemzugvolumen pro Kilogramm des prognostizierten Körpergewichts im Verlauf, \* =  $p < 0,05$ ; \*\* =  $p < 0,001$  in Relation zum vorangehenden Wert

Ergänzend sind die Verlaufswerte der gemessenen Atemzugsvolumina im Verlauf in Tabelle 3.3.2 numerisch zusammengefasst.

	prä Implant	2h	1.Tag	2.Tag	Ende ECMO, Überlebende	Ende ECMO, Verstorbene	2h post Explant	1 Tag nach Explant
AZV [mL]	495 (401 - 570)	336** (292 - 404)	308 (254 - 400)	327 (229 - 415)	431 (322 - 509)	400 (293 - 497)	524** (457 - 637)	526 (443 - 640)

Tabelle 3.3.2: AZV im Verlauf [mL], \* =  $p < 0,05$ ; \*\* =  $p < 0,001$  in Relation zum vorangehenden Wert

Im Rahmen der protektiven Beatmung konnte das Atemminutenvolumen nach der Etablierung der extrakorporalen Zirkulation hochsignifikant von 13,1 (11,0 – 16,2) L/min auf 7,6 L/min (4,9 – 10,0) gesenkt werden. Während des Weanings wurde das Atemminutenvolumen gesteigert und nach Abschluss signifikant erhöht. Einen grafischen Überblick des Atemminutenvolumens im Verlauf bietet Abbildung 3.3.2.

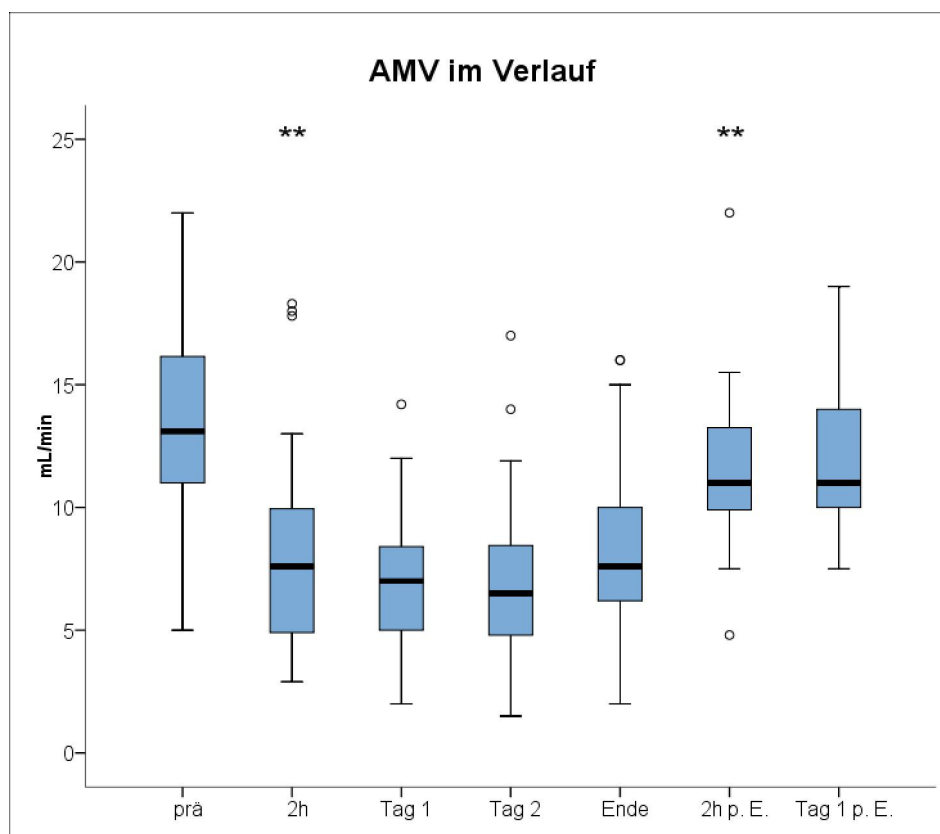


Abbildung 3.3.2: Atemminutenvolumen im Verlauf, \* =  $p < 0,05$ ; \*\* =  $p < 0,001$  in Relation zum vorangehenden Wert

Auch der Spitzendruck konnte unmittelbar nach Unterstützungsbeginn hochsignifikant gesenkt werden. Über die gesamte Dauer des ECMO-Verfahrens verblieb der Spitzendruck auf lungenprotektivem Niveau. Um einen ausreichenden Gasaustausch der Lunge nach ECMO Ausbau zu ermöglichen wurde der Spitzenwert etwas nach oben adaptiert, relativ gesehen aber niedrig belassen. In Abbildung 3.3.3 ist der Verlauf der Werte für den Spitzendruck als Diagramm dargestellt.

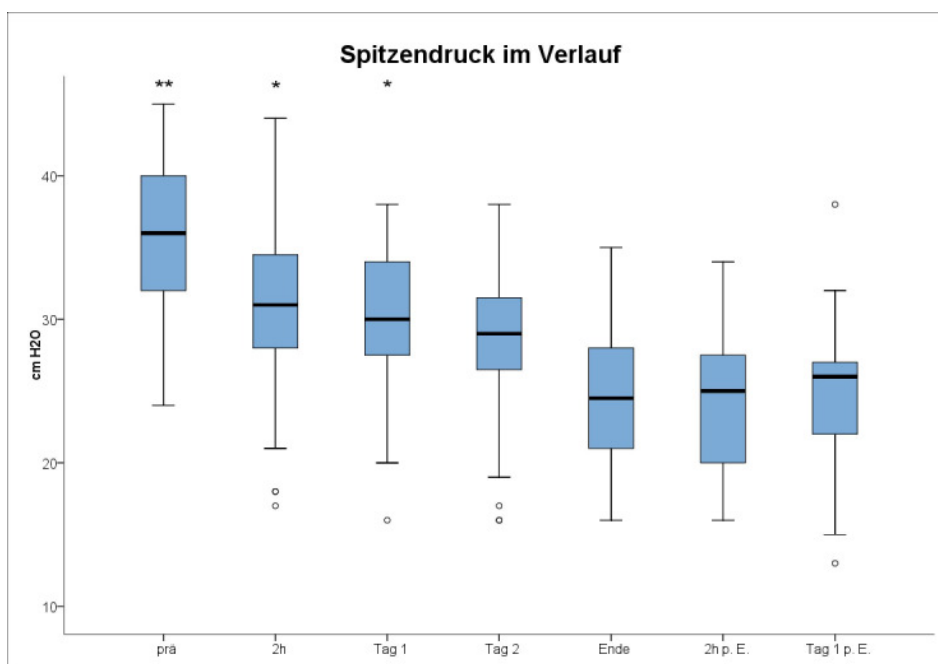


Abbildung 3.3.3: Spitzendruck im Verlauf, \* =  $p < 0,05$ ; \*\* =  $p < 0,001$  in Relation zum vorangehenden Wert

### 3.4 Hämatologische Parameter

Labormedizinisch wurden primär Parameter überprüft, die für eine Hämolyse hinweisend sind. Der Erythrozytenwert fiel initial hochsignifikant ab, von  $3,3 (2,9 - 3,9) \times 10^3/\text{mm}^3$  vor der Implantation auf  $3,2 (2,7 - 3,4) \times 10^3/\text{mm}^3$  zwei Stunden nach Anschluss der ECMO. Im weiteren Verlauf kam es zu keiner signifikanten Veränderung, nach Explantation des Systems war jedoch ein Trend hin zu einer Erholung erkennbar (siehe Abbildung 3.4.1).

Der Hämoglobinwert fiel analog zum Erythrozytenwert unmittelbar nach Anschluss der ECMO hochsignifikant ab, blieb über die Zeit der Unterstützung stabil und stieg nach dem Weaning wieder an (siehe Grafik 3.4.2).

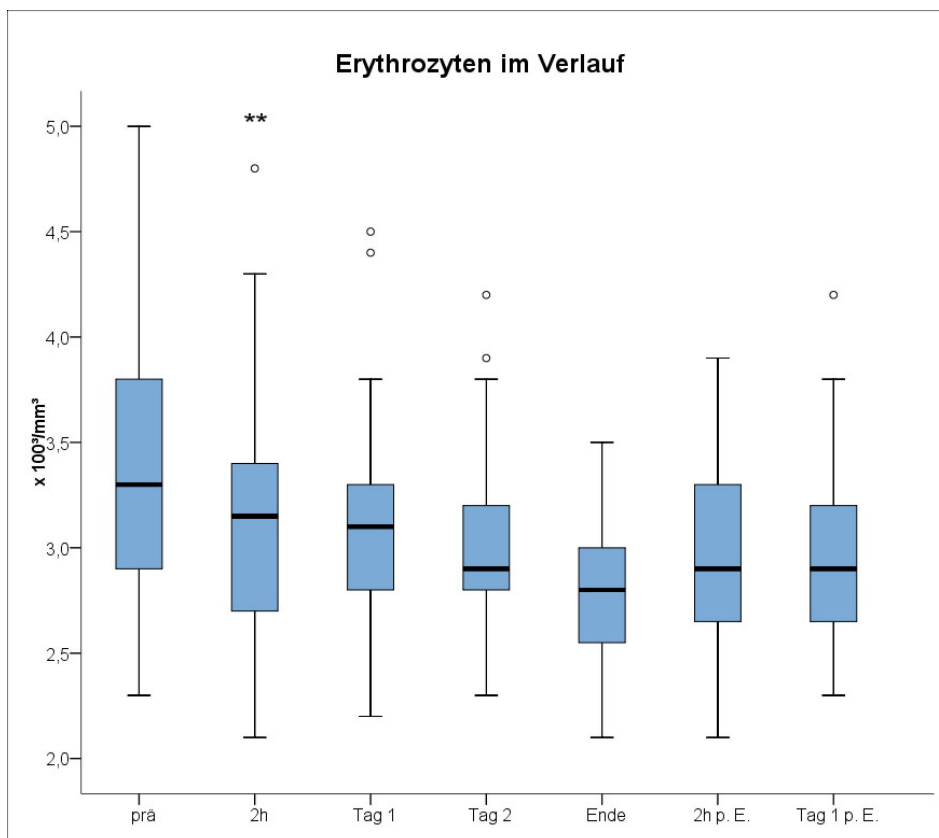


Abbildung 3.4.1: Erythrozytenwerte im Verlauf, \* =  $p < 0,05$ ; \*\* =  $p < 0,001$  in Relation zum vorangehenden Wert

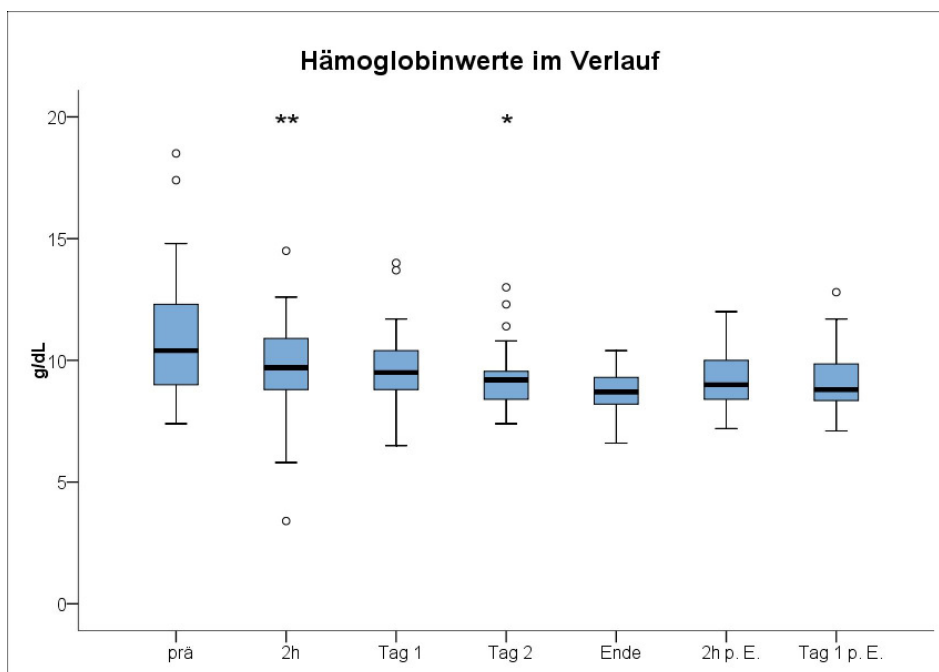


Abbildung 3.4.2: Hämoglobinwerte im Verlauf, \* =  $p < 0,05$ ; \*\* =  $p < 0,001$  in Relation zum vorangehenden Wert

Bei den Thrombozytenwerten kam es zu einem signifikanten Abfall nach der Implantation und am ersten Verlaufstag. Zwischen dem ersten und dem zweiten Verlaufstag war die Abnahme hochsignifikant. Nach der Dekanülierung ging der Trend hin zu einer Erholung der Thrombozytenzahl (siehe Grafik 3.4.3).

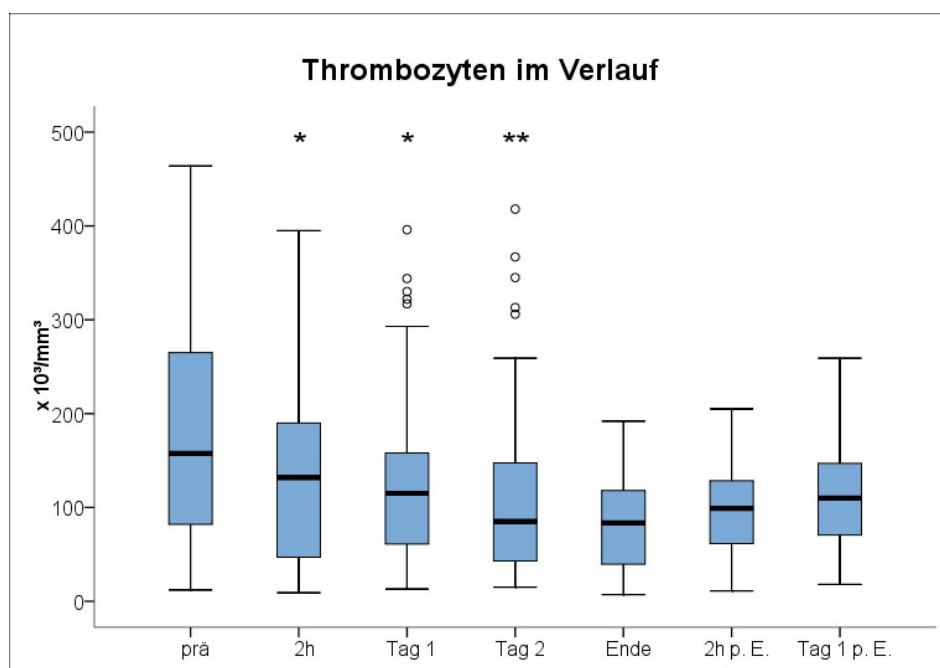


Abbildung 3.4.3: Thrombozytenwerte im Verlauf, \* =  $p < 0,05$ ; \*\* =  $p < 0,001$  in Relation zum vorangehenden Wert

Die Werte für die aktivierte partielle Thromboplastinzeit (aPTT in [s]), den Quick (in [%]), die Laktatdehydrogenase (LDH in [U/L]) und das Laktat (in [mg/dL]) sind in Tabelle 3.4.1 zusammengefasst.

	prä Implant	2h	1.Tag	2.Tag	Ende ECMO, Überlebende	Ende ECMO, Verstorbene	2h post Explant	1 Tag nach Explant
aPTT	53 (40 - 69)	80** (62 - 116)	58** (46 - 74)	53* (45 - 59)	47 (41 - 59)	62 (44 - 118)	42* (35 - 51)	42 (34 - 51)
Quick	64 (50 - 90)	48** (38 - 67)	60* (45 - 77)	63 (50 - 85)	83* (70 - 98)	54 (19 - 72)	77 (69 - 90)	87 (69 - 99)
LDH	400 (289 - 684)	377 (310-1013)	462 (293 - 885)	550 (323 - 941)	422 (276 - 550)	903 (442 - 9712)	667 (396 - 783)	444 (346 - 515)
Lactat	50 (19 - 80)	53** (26 - 81)	37 (19 - 73)	25** (17 - 43)	12** (10 - 18)	86 (15 - 161)	11* (8 - 17)	11 (7 - 14)

Tabelle 3.4.1: aPTT, Quick, LDH und Lactat im Verlauf, \* =  $p < 0,05$ ; \*\* =  $p < 0,001$  in Relation zum vorangehenden Wert

Die aktivierte partielle Thromboplastinzeit stieg unmittelbar nach Anschluss kurzfristig hochsignifikant an, fiel innerhalb der nächsten 24 Stunden deutlich ab und war am zweiten Verlaufftag bei ähnlichen Werten wie zum Implantationszeitpunkt. Bei den Verstorbenen blieb sie zum Zeitpunkt des Unterstützungsendes als mögliche Folge einer DIC höher, während die Überlebenden nach Explantation einen Trend hin zur Normalisierung der Werte zeigten.

Auch der Quick Wert fiel nach Implantation hochsignifikant ab, stabilisierte sich jedoch über die folgende Zeit. Bei den Verstorbenen verblieb er im niedrigen Bereich und stieg bei den Überlebenden nach der Dekanülierung auf höhere Werte als zum Zeitpunkt des ECMO Anschlusses an.

Die Serumkonzentration der Laktatdehydrogenase blieb über die Unterstützungsdauer relativ konstant. Insgesamt war ein mäßiger nichtsignifikanter Anstieg festzustellen. In der Gruppe der Verstorbenen wurde zum Ende der Unterstützung ein hoher LDH Wert dokumentiert.

Die Lactatwerte zeigten initial eine hochsignifikante Zunahme, über die Dauer der extrakorporalen Zirkulation stellte sich eine Normalisierung der Werte ein. In der Gruppe der Verstorbenen verblieben die Werte hoch.

### 3.5 Transfusionsbedarf

Über die gesamte Unterstützungsdauer hinweg lag pro Patient der absolute, mediane Bedarf an Erythrozytenkonzentraten (EK) bei 9 (3 – 15), für Thrombozytenkonzentraten (TK) bei 0 (0 – 4) und für Fresh Frozen Plasmakonzentrate (FFP) bei 4 (0 – 14).

Tabelle 3.5.1 zeigt eine Übersicht über den Transfusionsbedarf berechnet pro Tag und differenziert nach Patientengruppen. Die Gruppe der Verstorbenen weist einen signifikant höheren Bedarf an EKs und FFPs auf. Für TKs war der Unterschied hingegen nicht signifikant.

	Gesamt	Überlebende	Verstorbene
EKs pro Tag	0,8 (0,4 – 1,8)	0,6 (0,3 – 1,8)	1,0 (0,7 – 2,1)*
FFPs pro Tag	0,5 (0,0 – 2,6)	0,0 (0,0 – 1,5)	1,1 (0,1 – 3,1)*
TKs pro Tag	0,0 (0,0 – 0,7)	0,0 (0,0 – 0,6)	0,1 (0,0 – 0,9)

Tabelle 3.5.1: Transfusionsbedarf pro Tag, \* =  $p < 0,05$

### 3.6 Komplikationen

Nicht beherrschbare technische Komplikationen bei Anwendung der ECMO wurden im Rahmen dieser Studie nicht beobachtet. Insbesondere Materialermüdung der Schläuche mit Rissbildungen, Lufteintritt ins System oder Thrombosierung der Kanülen wurden nicht verzeichnet.

Der Oxygenator musste aufgrund von Thrombenbildung und abfallender Gastransferleistung bei zehn Patienten ausgetauscht werden. Bei einer aufsummierten Unterstützungsdauer von 560 Tagen und 70 verwendeten Oxygenatoren ergibt sich eine durchschnittliche Laufzeit von 8 Tagen pro Oxygenator.

Bei einer Patientin musste der Pumpenkopf aufgrund einer Heparin induzierten Thrombozytopenie (HIT) gewechselt werden. Die Antikoagulation wurde im weiteren Verlauf auf Argatroban umgestellt, so dass die Zeit bis zur Lungentransplantation der Patientin ohne weitere thrombembolische Ereignisse überbrückt werden konnte.

Größere Blutungen traten insgesamt bei 21 Patienten auf. Elf der Patienten bluteten aufgrund der Blutverdünnung aus Operationswunden. Zu einer pulmonalen Blutung kam es bei drei Patienten. Diffuse Blutungen wurden insgesamt fünf mal beobachtet. Bei zwei Patienten kam es zu einer Blutung aufgrund einer Dislokation der Rückflusskanüle, bei einem der beiden Patienten führte dies hypoxiebedingt zu einer raschen Asystolie, bei dem anderen Patienten konnte die Situation schnell unter Kontrolle gebracht werden.

Bei insgesamt fünf Patienten kam es trotz Antikoagulation zu einer Thrombosierung der Vena femoralis. Zwei Patienten mit septischem Schock wurden während des Anschlusses der ECMO reanimationspflichtig und konnten rasch stabilisiert werden, drei Patienten bedurften während der Unterstützungszeit einer Wiederbelebung.

Die Komplikationen sind in Tabelle 3.6.1 dargestellt und nach Outcome getrennt.

Komplikationen	Gesamt	Überlebende	Verstorbene
Thrombosierung des Oxygenators	10	4	6
Pumpenkopfversagen	1	1	0
Blutung an der Kanülierungsstelle	2	2	0
Blutung aus einer OP Wunde	11	4	7
Pulmonale Blutung	3	1	2
Diffuse Blutung	5	1	4
Thrombosierung der Vena femoralis	5	3	2

Tabelle 3.6.1: Komplikationen, insgesamt und nach Outcome getrennt

## 3.7 Todesursachen

Bei 82% (27/33) der verstorbenen Patienten war Multiorganversagen (multi organ failure, MOF) bei unbeherrschbarer Sepsis ursächlich für den Tod. 20 Patienten aus dieser Gruppe verstarben während der Unterstützung durch die ECMO. Die verbleibenden sieben Patienten konnten vom System gewannt werden, verstarben jedoch während des weiteren Aufenthaltes auf der Intensivstation nach einer medianen Überlebenszeit von 20 (12 – 34) Tagen post ECMO.

Bei drei Patienten war ein akutes Herzversagen als Todesursache führend, einer der drei konnte von der Unterstützung entwöhnt werden, verstarb jedoch einen Tag später. Ein Patient verstarb am Gerät aufgrund einer arteriellen, pulmonalen Kavernenblutung bei offener Tuberkulose und ein weiterer infolge einer sekundären Einblutung in einen septischen, zerebralen Herd 32 Tage nach erfolgreichem Weaning.

In Tabelle 3.7.1 sind die Todesursachen als Übersicht und gruppiert nach Todeszeitpunkt zusammengefasst.

Median	Gesamt	verstorben am Gerät	verstorben nach dem Weaning
MOF	27 (82%)	20	7
akutes Herzversagen	3 (9%)	2	1
andere	2 (7%)	1	1

Tabelle 3.7.1: Todesursachen

## 4 Diskussion

### 4.1 Allgemeines

In der vorliegenden Arbeit werden erstmals die Ergebnisse über den Einsatz dieses neuen miniaturisierten ECMO Systems bei schwerem ARDS des Erwachsenen präsentiert. Vorangehende Studien mit diesem System waren bislang auf Erfahrungen mit Patienten mit kardiogenem Schock<sup>68</sup> und Neugeborenen und Kindern begrenzt gewesen<sup>69</sup>.

Die Miniaturisierung des Systems, die daraus resultierende einfachere Handhabung im klinischen Einsatz, sowie eine verminderte Zahl an Nebenwirkungen und technischer Komplikationen sprechen für den Einsatz dieser neu entwickelten ECMO als Unterstützungsverfahren bei ARDS zur Sicherung des lebenswichtigen Gasaustausches einerseits und zur Vermeidung einer progredienten Schädigung der Lunge durch aggressive Beatmungsstrategien andererseits.

Durch die Reduktion der Fremdoberfläche und entscheidende, technische Entwicklungen bezüglich der Bioverträglichkeit war eine geringe systemische Antikoagulation möglich; damit konnten auch Patienten mit herabgesetztem Gerinnungsstatus unterstützt werden.

Entscheidendes Ergebnis der Studie ist, dass durch den Einsatz des Systems beim ARDS des Erwachsenen eine rasche und ausgeprägte Verbesserung des Gasaustausches erzielt und eine wesentlich protektivere Beatmung ermöglicht werden kann. Hierdurch ist möglicherweise eine Verringerung der Mortalität bei schwerem ARDS möglich.

### 4.2 Patientenkollektiv und Outcome

Von den sechzig in die Studie eingeschlossenen Patienten konnten 62% von der ECMO entwöhnt werden, 45% überlebten bis zur Entlassung von der Intensivstation. Im Vergleich zu früheren Studien liegt die Überlebensrate insgesamt etwas niedriger (siehe Tabelle 4.2.1). Dies ist durch mehrere Faktoren begründet. Erstens war unsere Studienpopulation mit einem medianen Alter von 53 Jahren beträchtlich älter als in allen Vergleichsstudien. Dort lag das mittlere Alter im Bereich von 30,1 bis 42,2 Jahren. Bei einigen der Studien war das Patientenalter ein Ausschlusskriterium, da das Mortalitätsrisiko mit steigendem Alter zunimmt<sup>10, 54</sup>.

In der Gruppe der Verstorbenen lag das mediane Alter mit 54 Jahren fünf Jahre über dem in der Gruppe der Überlebenden (siehe Tabelle 3.1.1).

Zweitens befanden sich die meisten der Patienten zu Beginn der Unterstützung im septischen Schock, das Kollektiv hatte einen medianen Wert von 14 Punkten im SOFA Score, einem weiteren Indikator für eine hohe Sterblichkeit <sup>83</sup>. Der Gruppe der Überlebenden mit einem mittleren SOFA Wert von 11 stand die Gruppe der Verstorbenen mit 15 Punkten entgegen ( $p < 0,05$ ).

Mit einem Medianwert von 3,5 Punkten im Lung Injury Score war die Schwere des ARDS des Kollektivs mit anderen Studienpopulationen vergleichbar.

Drittens wies knapp die Hälfte (47%) aller Patienten bei Einschluss ein akutes Nierenversagen auf, ein weiterer negativer prognostischer Faktor <sup>84</sup>. In der Gruppe der Verstorbenen waren hochsignifikant mehr Patienten betroffen (67 versus 22%).

Viertens stellte Immunsuppression im Gegensatz zu anderen Studien <sup>56, 85</sup> kein Ausschlusskriterium dar. Auch Thrombozytopenie und Verbrauchskoagulopathie standen dem Einschluss nicht grundsätzlich entgegen.

Bei Zusammenschau aller Faktoren wird deutlich, dass die zu erwartende Mortalität des Studienkollektivs bei etwa 80% liegen sollte. Die erzielte Überlebensrate ist unter Berücksichtigung dieser Tatsache zufriedenstellend. Betrachtet man die Altersgruppen selektiv, ergibt sich für die unter 40 Jährigen eine Überlebensrate von 79%. In der Gruppe der unter 60 Jährigen ( $n = 41$ ) überlebten 51%. Die Überlebensquote der über 60 Jährigen lag bei 32%. Dies bestätigt die Korrelation von Patientenalter und Morbidität.

Trotz der sinkenden Überlebenswahrscheinlichkeit mit steigendem Alter kann die ECMO als Unterstützungsverfahren für Patienten bis 70 Jahren empfohlen werden, in Einzelfällen auch darüber hinaus.

Differenziert man das Outcome nach Diagnosegruppen wird deutlich, dass zwischen den Gruppen erhebliche Unterschiede vorliegen.

In der Gruppe aller an Pneumonien Erkrankter überlebten insgesamt 47% der Patienten. Die von Nicht-Aspirationspneumonien Betroffenen wiesen eine Überlebensrate von 56% auf. In diese Gruppe fallen auch diejenigen Patienten, die eine Pneumonie unter Immunsuppression entwickelten. Diese Patienten kamen mit einer Überlebensquote von 46% im Vergleich zu bisherigen Studien auf ein gutes Ergebnis, so dass die Empfehlung einer ECMO Therapie auch bei Immunsupprimierten bestärkt werden sollte <sup>86</sup>. In der Gruppe der Patienten mit Aspirationspneumonien lag das Überleben deutlich niedriger bei 27%. Begründet liegt dieser Unterschied möglicherweise in der schlechteren Therapierbarkeit der Aspirationspneumonien.

Das Outcome in der Gruppe der Patienten mit generalisierter Sepsis bei extrapulmonalem Fokus war schlecht. In dieser Gruppe überlebte lediglich ein Fünftel der Patienten, obwohl die ECMO als Unterstützungsverfahren bei Sepsis als etabliertes Rescueverfahren gilt<sup>87</sup>. Als ursächlich für das reduzierte Überleben muss die Summe der extrapulmonalen Organkomplikationen angesehen werden, die für den weiteren Verlauf komplizierend waren.

Besonders profitieren konnten Patienten, die nach Polytraumatisierung durch die ECMO unterstützt wurden. Hier überlebten die Hälfte der Patienten. Ein früher Einsatz nach der Traumatisierung gilt hier in der Literatur als entscheidend<sup>88</sup>.

Von den Patienten, deren Diagnosen unter „andere“ zusammengefasst sind überlebten alle. Indikation zur Unterstützung waren hier Lungenversagen nicht infektiöser Genese, worauf das gute Outcome wahrscheinlich gründet. Ein Patient wurde aufgrund einer Lungenembolie bei vorliegender Pneumonie unterstützt, hier hat sich die ECMO, gegebenenfalls im veno-arteriellen Modus, als hilfreiches Verfahren erwiesen, die Prognose bei einem vital bedrohlichen Zustand erheblich zu verbessern<sup>89</sup>.

Studie	Patientenanzahl	Alter	PaO <sub>2</sub> /FiO <sub>2</sub>	LIS	Überlebende in %
Anderson et al. (1992) <sup>52</sup>	10	n.a.	n.a.	n.a.	40
Manert et al. (1996) <sup>53</sup>	21	n.a.	54	3,2	81
Kolla et al. (1997) <sup>54</sup>	100	33,9 +/- 12,5	55,7 +/- 15,9	n.a.	54
Peek et al. (1997) <sup>55</sup>	50	30,1	65 +/- 37	3,4	63
Lewandowski et al. (1997) <sup>56</sup>	49	31,5 +/- 14	67 +/- 28	3,4 +/- 0,3	55
Hemmila et al. (2004) <sup>57</sup>	255	38,4	55 +/- 16	n.a.	52
Linden et al. (2000) <sup>85</sup>	17	33,8	46	3,5	76
ELSO Registry (2007) <sup>90</sup>	1332	n.a.	n.a.	n.a.	51
Hermans et al. (2007) <sup>91</sup>	23	45,3	45,3	3,25	48
Beiderlinden et al. (2006) <sup>92</sup>	32	42,2 +/- 13	63 +/- 28	3,8 +/- 0,3	53
Mols et al. (2000) <sup>93</sup>	62	35 +/- 11	96 +/- 51	3,2 +/- 0,4	55

Tabelle 4.2.1: Literaturübersicht: ECMO-Therapie bei Erwachsenen, Fallserien, ausgewählte Parameter, (n.a. = nicht angegeben)

### 4.3 Gasaustausch, pH und Hämodynamik

Nach dem Anschluss der ECMO kam es rasch zu einer Verbesserung der arteriellen Blutgase. Die Oxygenierung stieg von einem  $\text{PaO}_2$  von 62 (48 - 86) mmHg vor Unterstützungsbeginn binnen zwei Stunden auf 79 (66 – 112) mmHg, bei zeitgleich reduzierter inspiratorischer Sauerstofffraktion  $\text{FiO}_2$  (von 1,0 (1,0 – 1,0) auf 0,8 (0,6 – 0,9)). Ein optimierter Gasaustausch konnte also bei gleichzeitiger lungenprotektiver Senkung des eingeatmeten Sauerstoffanteils erzielt werden.

Die Oxygenierungswerte verbesserten sich über die Dauer der Unterstützung weiter bei weiterer Reduktion des  $\text{FiO}_2$ . Die durchschnittliche Sauerstofftransfer rate lag bei 155 mL/min bei einem mittleren ECMO-Blutfluss von 2,8 L/min und einem Gasfluss von 6 L/min. Müller et al.<sup>94</sup> errechneten einen mittleren Sauerstoffbedarf von 295 mL/min für sedierte ARDS Patienten. Nach diesen Ergebnissen wurde etwa die Hälfte des Gesamtsauerstoffverbrauchs durch die ECMO abgedeckt.

Der Sauerstofftransfer ist neben den Materialeigenschaften der Membran des Oxygenators grundsätzlich von vier verschiedenen, variablen Parametern abhängig: Zum einen von Blut- und Gasfluss des Oxygenators, der durch die Kanülengröße beziehungsweise durch die maximal möglichen Durchflussschwindigkeit durch die Kapillaren limitiert ist. Zum anderen hängt die Sauerstoffübertrittsr ate von der venösen Sättigung und dem Hämoglobingehalt des Blutes ab. Die venöse Sättigung ist nur bedingt beeinflussbar, sie variiert abhängig von der Sauerstoffaufnahme der Lunge und der Sauerstoffausschöpfung im Körper des Patienten. Der Hämoglobingehalt kann relativ einfach durch die Gabe von Erythrozytenkonzentraten angehoben werden. Aus diesem Grunde wurde in vorangehenden Studien eine liberale Transfusionspolitik verfolgt<sup>56,55,54</sup>. Neben der Verbesserung der Sauerstoffbindungskapazität birgt die Gabe von Blutprodukten auch Risiken. Unter anderem hat sie eine immunsuppressive Wirkung mit einem konsekutiv erhöhten Infektrisiko<sup>95</sup>. Eine Verkürzung der Beatmungsdauer konnte durch häufigere Transfusionen für Intensivpatienten nicht nachgewiesen werden<sup>96</sup>. Im Allgemeinen hat sich eine restriktive Haltung gegenüber Transfusionen auf Intensivstationen als überlegen hinsichtlich der Mortalität und des Organversagens erwiesen<sup>95</sup>. Als Schwellenwert für die Gabe von Erythrozytenkonzentraten wurde im TRICC Trial (Transfusion Requirements in Critical Care) ein Wert von 7 g/dL festgelegt<sup>97</sup>. Der Transfusionsbedarf von ECMO Patienten ist deutlich erhöht<sup>98</sup>. Um beiden Überlegungen Rechnung zu tragen wurde für die Regensburger ECMO Patienten eine vergleichsweise zurückhaltende Transfusionspolitik gewählt und die Gabe von Erythrozytenkonzentraten ab einem Hämoglobinschwellenwert von 8 g/dL empfohlen. Im Mittel lagen die Hb-Werte des

Kollektivs bei 10 g/dL. Die maximal mögliche Sauerstofftransferrate wurde damit rechnerisch nicht erreicht. Der ideale Hämoglobinwert für ECMO Patienten ist derzeit nicht bekannt und vermutlich individuell unterschiedlich. Weitere Studien sind zur Klärung notwendig.

Ausgehend von hyperkapnischen Werten von im Mittel 63 mmHg konnte der arterielle Kohlendioxidpartialdruck innerhalb der ersten zwei Stunden um etwa die Hälfte auf einen durchschnittlichen Wert von 33 mmHg reduziert werden. Die Kohlendioxidtransferleistung des Oxygenators übersteigt die des Sauerstoffs deutlich, was in der etwa zwanzigfach größeren Diffusionsfähigkeit des Kohlendioxids begründet liegt <sup>59</sup>. Eine Arbeitsgruppe um Gattinoni <sup>99</sup> bewies bereits vor zwanzig Jahren, dass eine suffiziente Kohlendioxidelimination bereits bei einer extrakorporalen Zirkulation von etwa 25% des Herzzeitvolumens möglich ist. Dieser Umstand wird sich bei Patienten zunutze gemacht, bei denen die Hyperkapnie führend ist und die Oxygenierung über die Lunge in ausreichendem Maße erfolgen kann. Bei diesen Patienten kann das CO<sub>2</sub> über ein pumpenloses arterio-venöses, extrakorporales Unterstützungsverfahren, dem interventional lung assist (ILA) mit geringeren Flussraten ausreichend eliminiert werden <sup>100</sup>.

Durch die Normalisierung des Kohlendioxidgehaltes des Blutes stellte sich innerhalb kurzer Zeit auch der pH auf Werte im Normbereich ein (von einem initialen Mittelwert von 7,2 auf 7,4 nach zwei Stunden Unterstützung).

Möglicherweise als unmittelbare Folge des gestiegenen pHs konnten die Katecholamindosen nach Initiierung der ECMO innerhalb der ersten achtundvierzig beziehungsweise zweiundsiebzig Stunden gesenkt werden ( $p < 0,001$  bzw.  $p < 0,05$ ). Noradrenalin hat sein Wirko optimum im neutralen Milieu bei normalem Kohlendioxidpartialdruck <sup>101,102</sup>, so dass die vasokonstriktive Wirkung nach Anhebung des pHs effektiver und die benötigten Dosen geringer wurden. Analog zu dieser Wirkungsoptimierung trat eine hämodynamische Stabilisierung ein und der arterielle Mitteldruck (mean arterial pressure, MAP) der Patienten stieg von einem mittleren Wert von 67 mmHg auf 77 mmHg an ( $p < 0,001$ ). Im weiteren Verlauf konnte der Blutdruck bei weiterer Reduktion der Katecholaminunterstützung auf zufriedenstellenden Werten gehalten werden. Anzumerken ist jedoch, dass ungeklärt ist, ob diese Reduktion der Katecholamindosen auch eine Reduktion der Vasopressorwirkungen nach sich zieht und damit potentiell die Mortalität senkt oder ob – wie häufig in der Intensivmedizin – lediglich ein Surrogatparameter scheinbar verbessert wird.

#### 4.4 Respiratorische Parameter

Nach Anschluss des Unterstützungssystems konnte die Beatmung der Patienten deutlich protektiver erfolgen. Die inspiratorische Sauerstofffraktion wurde ausgehend von einem Wert von 1,0 stufenweise hochsignifikant auf 0,8 nach zwei Stunden und 0,6 nach einem Tag reduziert.

Der Spitzendruck wurde ausgehend von den Empfehlungen von Brower et al.<sup>27</sup> baldmöglichst auf Werte unter 30 cm H<sub>2</sub>O vermindert, um die Entstehung eines Barotraumas zu vermeiden.

Auch das Atemminutenvolumen konnte hochsignifikant auf Werte unter 8 L/min gesenkt werden ( $p < 0,001$ ). Das Atemzugvolumen pro Kilogramm des prognostizierten Körpergewichts wurde auf 5,1 mL/kg nach zwei Stunden und auf 4,8 mL/kg an Tag 1 verringert. Mit diesen Werten kann die Beatmung im Vergleich zur ARDS Networkstudie<sup>26</sup>, deren Ziel in der protektiven Gruppe bei 6 mL/kg predicted bodyweight lag, als hochprotektiv betrachtet werden und eine Reduktion des Volutraumas ist anzunehmen.

Nach den Leitlinien dieser Studie wurde auch der PEEP eingestellt. Entgegen einiger Vergleichsstudien<sup>55, 57, 93</sup> deren Patientenmanagement unter ECMO eine rasche Senkung des PEEPs auf 10 cm H<sub>2</sub>O bei einem FiO<sub>2</sub> von 0,3 – 0,5 beinhaltete, wurde in der aktuellen Studie der PEEP initial nicht verringert, um die Bildung von Atelektasen infolge des kleinen Tidalvolumens zu vermeiden.

#### 4.5 Hämatologische Parameter

Der initiale Abfall der Erythrozytenzahl und des Hämoglobingehalts sind wahrscheinlich auf die Hämodilution nach Anschluss des extrakorporalen Systems trotz des geringen Vorfüllvolumens von etwa 400 mL zurückzuführen. Das im weiteren Verlauf nur leichte Absinken des Erythrozyten- und des Hämoglobinwertes spricht für eine gering ausgeprägte Hämolyse. Die verwendete Zentrifugalpumpe hat sich bereits in vorangehenden Studien als Erythrozyten schonend erwiesen<sup>78</sup>.

Weiteres Kriterium für eine geringe Hämolyserate ist der geringe Druckabfall über den Oxygenator<sup>75</sup>. Kawahito et al.<sup>103, 104</sup> haben bei Studien zur Hämolyserate von Oxygenatoren den NIHO Index (Normalized Index for Hemolysis of Oxygenators) etabliert und einen direkten Zusammenhang zwischen der Höhe des Druckabfalls und dem Ausmaß der Bluttraumatisierung nachweisen können. Dieser Zusammenhang war bereits früher vermutet worden. Im Rahmen einer ECMO Studie von Pedersen et al. wurde der Bluteinstrom in den Oxygenator herab reguliert, worauf signifikant seltener

ein akutes Nierenversagen, das durch starke Hämolyse ausgelöst werden kann, beobachtet werden konnte <sup>105</sup>.

Die Werte der Lactatdehydrogenase (LDH), eines weiteren Hämolysemarkers, veränderten sich unmittelbar nach Anschluss des Systems nicht. Für die LDH wurde in der Gruppe der Verstorbenen zum Ende der Unterstützung ein hoher Wert dokumentiert. Die gestiegenen LDH-Werte sind nicht als Folge einer schweren Hämolyse zu werten. Das indirekte Bilirubin und das freie Plasmahämoglobin, das bei 33 Patienten gemessen wurde, stieg zeitgleich nicht relevant an. Hohe LDH-, sowie Laktatwerte sind vielmehr Ausdruck des präfinalen Multiorganversagens in der Gruppe der Verstorbenen.

Die Thrombozyten fielen nach Anschluss signifikant ab, dieser Abfall nahm über die Dauer der Unterstützung zu, wenn auch nicht stark ausgeprägt. Als Auslöser ist hier auch der Kontakt der Thrombozyten zu einer Fremdoberfläche zu werten. Auch wenn auf dem Feld der Bioverträglichkeit enorme Fortschritte gemacht worden sind, muss dies ein Ansatzpunkt weiterer Entwicklungsanstrengungen bleiben. Positiv ist zu werten, dass die Thrombozytenaktivierung und das Anstoßen der Gerinnungskaskade wohl so gering ausgeprägt war, dass es im Gegensatz zu früheren Studien keine schwere Hämolyse nach sich zog <sup>106</sup>.

Die Verlängerung der aktivierten Thromboplastinzeit und die analoge Abnahme des Quickwertes resultieren aus der Heparinisierung während der Unterstützung. Angestrebt war ein 1,5 bis 2-facher Wert der aPTT. Die anfangs etwas überschießenden Werte sind auf die Gabe von 5000 IE Heparin während der Implantation zurückzuführen. Innerhalb von 24 Stunden lagen die aPTT-Werte überwiegend im Zielbereich. Bei einigen Patienten mit aktiver Blutung wurden die Heparinisierung teilweise bis zu mehreren Tagen ausgesetzt, ohne dass eine Thrombosierung des Systems zu beobachten war. Dieser Umstand ist auch auf das sogenannte tip-to-tip heparin coating zurück zu führen. Eine kontinuierliche, begleitende Heparinisierung ist aber weiterhin notwendig, um der bestehenden Thrombosegefahr entgegen zu wirken.

### 4.6 Transfusionsbedarf

Obwohl in die Studienpopulation Patienten mit Polytrauma, Thrombozytopenie und Verbrauchskoagulopathie eingeschlossen wurden, lag der Transfusionsbedarf beträchtlich niedriger als in früheren Studien <sup>55, 56, 57</sup>. Aufsummiert für alle Patienten wurden insgesamt 1777 Einheiten an Blutprodukten während der gesamten ECMO-

Therapiezeit benötigt. Eingeschlossen ist hierbei auch die Notwendigkeit einer Massentransfusion bei mehreren polytraumatisierten Patienten, die nicht durch die ECMO - Behandlung verursacht war. Bei einer Gesamtunterstützungsdauer von 560 Tagen ergibt sich daraus ein Bedarf von durchschnittlich 3,2 Einheiten pro Tag, ein Wert, der vergleichbar mit der letztveröffentlichten Vergleichsstudie von Hermans et al<sup>91</sup> (3,3 Einheiten pro Tag) ist. In einer 1996 veröffentlichten, retrospektiven Studie zum Transfusionsbedarf unter ECMO über einen Beobachtungszeitraum von sechs Jahren hatten Butch et al<sup>98</sup> über einen Gesamttransfusionsbedarf von 15.000 Einheiten in einer Kohorte von 74 Patienten berichtet. Pro Patient gerechnet ergibt sich daraus ein über sechsfach höherer Bedarf. Linden et al<sup>85</sup> vermeldeten im Jahr 2000 bei einer 17 Patienten umfassenden Patientengruppe einen Bedarf von 1733 Einheiten, woraus sich ein dreifach höherer Bedarf pro Patient errechnet. Insgesamt wird hieraus deutlich, dass die Thrombosierungs- und Hämolysekomplikationen sowie die Blutungen infolge der Antikoagulation und konsekutiv der Transfusionsbedarf zurückgegangen ist. Begründet ist dies vermutlich im Wesentlichen durch technische Verbesserungen der biokompatiblen Oberflächenbeschichtungen und der dadurch verminderten Antikoagulation.

Betrachtet man den Bedarf an einzelnen Transfusionskomponenten pro Patient und Tag, ergibt sich für die Erythrozytenkonzentrate ein medianer Wert von 0,8 Einheiten und für die FFPs ein Wert von 0,5 Einheiten. Thrombozytenkonzentrate wurden von weniger als der Hälfte der Patienten (28/60) überhaupt benötigt, woraus sich ein medianer Bedarf von Null ergibt. In einer jüngst herausgegebenen Publikation zum Transfusionsbedarf und möglichen Vorhersageparametern haben Ang et al<sup>107</sup> einen Tagesbedarf von zwei Erythrozytenkonzentraten, 0,6 FFPs und 3 Thrombozytenkonzentraten pro Tag festgestellt. Diese Werte liegen deutlich über denen der hier vorliegenden Studie, in Relation zu älteren Studien ist insgesamt ein starker Rückgang im Bedarf an Blutprodukten erkennbar.

Auffällig war, dass bei den Verstorbenen im Vergleich zu den Überlebenden der Bedarf an Erythrozytenkonzentraten (1,0 Einheiten pro Tag und Patient versus 0,6 Einheiten pro Tag und Patient) und FFPs (0,0 Einheiten pro Tag und Patient versus 1,1 Einheiten pro Tag und Patient) signifikant höher war. Bei den Thrombozytenkonzentraten errechnete sich diesbezüglich keine Signifikanz, bemerkenswert ist jedoch, dass von den 28 Patienten, bei denen Blutplättchen substituiert wurden, über 70% aus der Gruppe der Verstorbenen stammten.

#### 4.7 Komplikationen und Todesursachen

Die Extrakorporale Membranoxygenierung ist ein Unterstützungsverfahren das zur Anwendung kommt, wenn alle konventionellen Therapieansätze keine ausreichende Stabilisierung des Patienten erzielen können. Das Verfahren ist invasiv und birgt als solches potentiell letale Risiken. Ist der extrakorporale Kreislauf etabliert, muss der Zustand des Patienten kontinuierlich sowie die technische Funktion des Systems engmaschig kontrolliert werden.

Technische Komplikation mit Todesfolge traten nicht auf. Hinsichtlich der Mechanik hat sich das neue ECMO System als sehr verlässlich erwiesen, Schlauchrupturen, Lufteintritt oder das Phänomen des „Plasma Leakage“ wurden nicht beobachtet. Die Thrombosierung des Oxygenators und die daraus erwachsende Notwendigkeit des Austauschs trat bei 17% der Patienten auf ( $n = 10$ ), etwas seltener als in den neueren Vergleichsstudien von Hemilla et al<sup>57</sup> und Hermans et al<sup>91</sup> deren Wert bei jeweils 21% lag.

Insgesamt 21 Blutungsgeschehen wurden beobachtet, darunter waren über die Hälfte Blutungen aus Operationswunden. Mit 62% waren Blutungen in der Gruppe der Verstorbenen häufiger vertreten. Auch wenn lediglich zwei Patienten aufgrund einer Blutungskomplikation verstorben sind, können diffuse Blutungen, bedingt durch unzureichende Gerinnung, ein nicht zu vernachlässigendes Problem darstellen. Weitere Untersuchungen über die Beeinflussung und Aktivierung der Gerinnungskaskade und Thrombozytenfunktion durch das extrakorporale System sind dringend erforderlich.

Nach den Beobachtungen innerhalb der aktuellen Studie ist eine Gerinnungshemmung weniger zur Thromboseprophylaxe innerhalb des extrakorporalen Systems notwendig, als vielmehr zur Vermeidung von Thrombosen im Gefäßsystem. Das Auftreten einer Thrombose der Vena femoralis lag mit 8% ( $n = 5$ ) auf ähnlichen Werten wie in der Studie von Hemilla et al<sup>57</sup> (7,5%).

Unter den Todesursachen war das Multiorganversagen im Rahmen einer fulminanten Sepsis mit 82% am häufigsten vertreten. Beinahe drei Viertel dieser Patienten verstarben während der Unterstützungsphase bevor sie von der ECMO entwöhnt werden konnten. In der Regel verstarben die Patienten nicht infolge einer nicht mehr zu gewährleistenden Oxygenierung, als vielmehr wegen einer nicht beherrschbaren Sepsis. Tabelle 3.2.1 (Seite 29) zeigt, dass der  $\text{PaO}_2$  im Median bei 87 (75 – 95) mmHg und der  $\text{FiO}_2$  bei 0,5 (0,5 – 0,6) lag.

Wesentlich für das Outcome der Patienten ist, ob sich die Grundkrankheit beherrschen lässt. Ob und inwieweit ein Multiorganversagen potentiell durch einen extrakorporalen

Kreislauf aufrecht erhalten oder verstärkt wird ist nicht geklärt aber denkbar, da die Inflammations- und Gerinnungskaskade durch die Fremdoberfläche aktiviert werden. Zur Klärung dieser Fragen sind weiterführende Studien notwendig.

## 5 Zusammenfassung

Trotz erheblicher technischer und therapeutischer Fortschritte weist das akute Lungenversagen (acute respiratory distress syndrome, ARDS) nach wie vor eine hohe Letalität auf. Unterschiedliche lungenschädigende Noxen sowohl pulmonalen als auch extrapulmonalen Ursprungs führen zu erheblichen Funktionsbeeinträchtigungen und strukturellen Veränderungen der Lunge. Um über die konventionelle Beatmung bei schwerem ARDS den lebenswichtigen Gasaustausch zu ermöglichen, sind mitunter hohe Ventilationsdrücke und große Tidalvolumina erforderlich. Dieses aggressive Beatmungsregime birgt das Risiko, einen beatmungsinduzierten Lungenschaden (ventilator induced lung injury, VILI) zu provozieren, der das Lungenversagen über das Ausmaß der ursprünglichen Schädigung hinaus zusätzlich aggraviert.

Nach Ausschöpfen konventioneller Therapieoptionen stellt die extrakorporale Membranoxygenierung (ECMO) bei schwerem ARDS eine supportive Maßnahme dar, die zeitlich begrenzt die Gasaustauschfunktion der Lunge teilweise ersetzen kann. Auf diese Weise kann die Beatmung protektiver erfolgen und eine Progression der Schäden reduziert werden. In der Vergangenheit waren technische Komplikationen, Hämolyse, Gerinnungsstörungen mit Blutungskomplikationen und erhöhtem Transfusionsbedarf für multiple, teilweise schwere Komplikationen verantwortlich. Aufgrund dessen blieb die Anwendung des Verfahrens auf ausgewählte Patienten beschränkt.

Technische Verbesserungen führten zu einer Miniaturisierung des extrakorporalen Systems und machen eine einfachere und sicherere Handhabung möglich, so dass Patienten auch mit angeschlossener ECMO unproblematisch transportfähig sind. Die verringerte Fremdoberfläche, das geringe Vorfüllvolumen und die Entwicklung von Heparinbeschichtungen mit besserer Biokompatibilität für den gesamten extrakorporalen Kreislauf (sogenanntes heparin tip-to-tip coating) tragen zur Reduzierung von Blutungs- und Gerinnungskomplikationen bei. Konsekutiv ist der Transfusions- und der Antikoagulantienbedarf zurückgegangen.

Durch den Einsatz des neuen Werkstoffes Polymethylpenten für die Herstellung der Membrankapillaren der Oxygenatoren tritt das Problem des Plasma Leakage, einer häufigen technischen Komplikation, nicht mehr auf. Eine sehr gute Gastransferleistung und ein geringer Innenwiderstand ist durch diese neue Generation der Membranoxygenatoren gewährleistet.

Die Hämolyserate ist durch die Entwicklung von Zentrifugalpumpen, die gegenüber den herkömmlichen Rollerpumpen weniger traumatisch für Blutbestandteile sind, weiter verringert.

Ein Vertreter dieser neuen, miniaturisierten ECMOs ist das System der Firma Maquet und setzt sich aus dem Membranoxygenator Maquet Jostra Quadrox PLS und der Zentrifugalpumpe Maquet Jostra Rotaflow zusammen.

In der vorliegenden Studie kam dieses System erstmals bei einem größeren Kollektiv (n = 60) erwachsener Patienten mit schwerem ARDS zur Anwendung. Im Unterschied zu früheren Studien war durch das Unterstützungsverfahren lediglich ein partieller Lungenersatz angestrebt, ausreichend, um das Beatmungsregime möglichst protektiv halten zu können. Für die Transfusionspolitik wurde ein restriktiver Ansatz mit zurückhaltender Gabe von Blutprodukten gewählt. Alter, Gerinnungsstatus, akutes Nierenversagen und Immunsuppression stellten grundsätzlich kein Ausschlusskriterium dar.

Wesentliche Ergebnisse der Studie sind, dass durch den Einsatz des Systems beim ARDS des Erwachsenen eine rasche und ausgeprägte Verbesserung des Gasaustausches erzielt und eine wesentlich protektivere Beatmung ermöglicht werden konnte. Für den Sauerstofftransfer über den Oxygenator wurde zwei Stunden nach Anschluss eine mediane Rate von 154 (115 - 184) mL/min erzielt, für den Kohlendioxidtransfer wurde zum selben Zeitpunkt ein Wert von 210 (161 - 251) mL/min dokumentiert.

Die verbesserte Kohlendioxidelimination führte unter anderem zu einer Stabilisierung der Säure-Base-Haushaltes, der pH stieg innerhalb der ersten zwei Stunden der Unterstützung von 7,20 (7,13 – 7,30) auf 7,42 (7,34 – 7,49). Durch die Normalisierung des pHs konnte der Katecholaminbedarf gesenkt werden, da diese im physiologischen pH-Bereich ihr Wirkoptimum haben. Durch die Dosisreduktion konnten die Nebenwirkungen minimiert werden. Im Rahmen der Umstellung der Beatmung konnte das Tidalvolumen pro Kilogramm des prognostizierten Körpergewichts von initial 7,5 (6,5 – 8,5) mL auf 5,1 (4,4 – 5,9) mL nach zwei Stunden gesenkt werden. Das Atemminutenvolumen wurde zeitgleich von 13,1 (11,0 – 16,2) L/min auf 7,6 (4,9 – 10,0) L/min reduziert.

Das miniaturisierte ECMO-System hat sich im klinischen Alltag als sehr zuverlässig und sicher erwiesen. Der Transfusionsbedarf war außerordentlich gering, pro Patient und Tag wurden im Mittel 0,8 (0,4 – 1,8) Erythrozytenkonzentrate, 0,5 (0,0 – 2,6) Fresh Frozen Plasma Einheiten und 0,0 (0,0 – 0,7) Thrombozytenkonzentrate benötigt. Insbesondere der letzte Wert spiegelt die antikoagulative Wirkung der verbesserten Oberflächenbeschichtung wider, während die geringe Hämolyserate primär der neuen Zentrifugalpumpe zu zurechnen ist. Das Outcome mit einer Überlebensrate von 45% ist in Anbetracht des vergleichsweise hohen Alters des Kollektivs und ausgeprägter Schwere der Grunderkrankung vieler Studienteilnehmer zufriedenstellend.

Trotz der erzielten Fortschritte muss hinsichtlich der Biokompatibilität des Systems eine weitere Optimierung vorangetrieben werden. Eine weitere Miniaturisierung ist in Form des Maquet Cardiohelp bereits zur Marktreife gelangt, der aufgrund seiner Kompaktheit und einfachen Handhabung auch in peripheren Häusern genutzt werden kann, um schwerst kranke Patienten transportfähig zu machen. Ein generell früherer Einsatz des ECMO-Systems bei ARDS zur Reduktion von beatmungsinduzierten Lungenschädigungen ist zu diskutieren; ob dadurch eine Senkung der Mortalität zu erzielen ist, sollte in einer randomisierten, prospektiven Studie überprüft werden.

**6 Anhang**

## 6.1 Glossar

ALI	Acute Lung Injury
ARDS	Acute Respiratory Distress Syndrome
BMI	Body Mass Index
CaO <sub>2</sub>	arterial oxygen content, arterieller Sauerstoffgehalt
CESAR	Conventional ventilatory support versus Extracorporeal membrane oxygenation for Severe Adult Respiratory failure
DIC	Disseminated Intravascular Coagulation, Verbrauchskoagulopathie
ECMO	Extracorporeal Membrane Oxygenation
EK	Erythrozytenkonzentrat
F	Diffusionsfläche
FFP	Fresh Frozen Plasma
FiO <sub>2</sub>	inspiratorische Sauerstofffraktion
HFOV	High Frequency Oscillation Ventilation
IRDS	Infantile Respiratory Distress Syndrome
K	Krogh'scher Diffusionskoeffizient
KG	Körpergewicht
LIS	Lung Injury Score
MAP	Mean Arterial Pressure, arterieller Mitteldruck
MOF	Multi Organ Failure, Multiorganversagen
NIHO	Normalized Index for Hemolysis of Oxygenators
ΔPO <sub>2</sub>	alveolokapilläre Sauerstoffkonzentrationsdifferenz
P <sub>a</sub> O <sub>2</sub>	arterieller Sauerstoffpartialdruck
PEEP	Positive Endexpiratory Pressure
PMP	Poly-4-methyl-1-penten
S <sub>a</sub> O <sub>2</sub>	arterial oxygen saturation, arterielle Sauerstoffsättigung
SOFA	Sequential Organ Failure Assessment
TK	Thrombozytenkonzentrat
TRICC	Transfusion Requirements in Critical Care
VILI	Ventilator Induced Lung Injury
VO <sub>2</sub>	Sauerstoffvolumen

## 6.2 Abbildungsnachweis

Abbildung 1.2.1, 1.2.2 und 2.6.1: selbst erstellte Grafiken mit freundlicher Unterstützung von Dennis Wenger ([www.sinusquadrat.com](http://www.sinusquadrat.com))

Abbildung 2.1.1, 2.2.2, 2.2.3: Originalbildmaterial von Jostra mit freundlicher Genehmigung von Maquet

Abbildung 3.2.1, 3.2.2, 3.2.3, 3.2.4, 3.2.5, 3.3.1, 3.3.2, 3.3.3, 3.4.1, 3.4.2, 3.4.3 erstellt mit SPSS 16.0

## 6.3 Formeln

Berechnung des Sauerstoffgehaltes

$$C_aO_2 = (Hb \cdot 1,31 \cdot S_aO_2) + (P_aO_2 \cdot 0,003)$$

Berechnung der Sauerstofftransferleistung

$$O_2 \text{ Transfer} = (O_2 \text{ Gehalt}_{\text{Backflow}} [\text{mL}/100\text{mL}] - O_2 \text{ Gehalt}_{\text{Outflow}} [\text{mL}/100\text{mL}]) \cdot \text{Blutfluss} [\text{L}/\text{min}]$$

Berechnung der Kohlendioxidtransferleistung

$$CO_2 \text{ Transfer} = (CO_2\text{-Gehalt}_{\text{Outflow}} [\text{mL}/100\text{mL}] - CO_2 \text{ Gehalt}_{\text{Backflow}} [\text{mL}/100\text{mL}]) \cdot \text{Blutfluss} [\text{L}/\text{min}]$$

Berechnung des BMI

$$BMI = \frac{\text{Körpergewicht} [\text{kg}]}{\text{Körpergröße}^2 [\text{m}^2]}$$

Berechnung der Compliance

$$\text{Compliance} = \frac{AZV [\text{mL}]}{(\text{PEAK} - \text{PEEP}) [\text{mbar}]}$$

Berechnung des prognostizierten Körpergewichts (predicted bodyweight, PBW)

$$PBW_{\text{Frauen}} = 45,5 + 0,91 \cdot (\text{Körpergröße} [\text{cm}] - 152,4)$$

$$PBW_{\text{Männer}} = 50 + 0,91 \cdot (\text{Körpergröße} [\text{cm}] - 152,4)$$

## 6.4 Scores

Lung-Injury-Score nach Murray <sup>81</sup>

Score	Wert
Thoraxröntgenaufnahme: alveoläre Konsolidierung	
keine	0
begrenzt auf 1 Quadranten	1
begrenzt auf 2 Quadranten	2
begrenzt auf 3 Quadranten	3
in allen 4 Quadranten	4
Hypoxämie: $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$	
$\geq 300$ mmHg	0
225 – 299 mmHg	1
175 – 224 mmHg	2
100 – 174 mmHg	3
$\leq 100$ mmHg	4
Positiver Endexpiratorischer Druck (PEEP)	
$\leq 5$ cmH <sub>2</sub> O	0
6 – 8 cmH <sub>2</sub> O	1
9 – 11 cmH <sub>2</sub> O	2
12 – 14 cmH <sub>2</sub> O	3
$\geq 15$ cmH <sub>2</sub> O	4
Compliance	
$\geq 80$ mL/cmH <sub>2</sub> O	0
60 – 79 mL/cmH <sub>2</sub> O	1
40 - 59 mL/cmH <sub>2</sub> O	2
20 - 39 mL/cmH <sub>2</sub> O	3
$\leq 19$ mL/cmH <sub>2</sub> O	4

Berechnung: Summe der Einzelwerte geteilt durch vier

Sequentiel-Organ-Failure-Assessment Score (SOFA)<sup>80</sup>

Score	Wert
<b>Atmung: PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub> [mmHg]</b>	
> 400	0
≤ 400	1
≤ 300	2
≤ 200	3
≤ 100	4
<b>Koagulation: Thrombozyten [x 10<sup>3</sup>/mm<sup>3</sup>]</b>	
> 150	0
≤ 150	1
≤ 100	2
≤ 50	3
≤ 20	4
<b>Leberfunktion: Bilirubin [mg/dL]</b>	
< 1,2	0
1,2 – 1,9	1
2,0 – 5,9	2
6 – 11,9	3
≥ 12	4
<b>Kreislauf: Hypotonie (Katecholamingabe ≥ 1h, [µg/kgKG/min])</b>	
keine	0
MAP < 70 mmHg	1
Dopamin ≤ 5 oder Dobutamin (jede Dosierung)	2
Dopamin > 5 oder Adrenalin ≤ 0,1 oder Noradrenalin ≤ 0,1	3
Dopamin > 15 oder Adrenalin > 0,1 oder Noradrenalin > 0,1	4
<b>Zentrales Nervensystem: Glasgow Coma Scale<sup>82</sup></b>	
15	0
13 – 14	1
10 - 12	2
6 - 9	3
< 6	4
<b>Niere: Kreatinin [mg/dL] oder Urinmenge in 24h</b>	
< 1,2	0
1,2 – 1,9	1
2,0 – 3,4	2
3,5 – 4,9 oder < 500mL	3
≥ 5,0 oder < 200mL	4
<b>Berechnung: Summe der Einzelwerte</b>	

**7 Literaturverzeichnis**

1. ICD-10-GM Version 2008 Systematisches Verzeichnis, Internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme, 10. Revision, German Modification (deutsche Bearbeitung)
2. Ashbaugh DG, Bigelow DB, Petty TL, Levine BE. Acute respiratory distress in adults. *Lancet* 1967; 7511:319–323
3. Adult respiratory distress syndrome. *Lancet* 1986; 8476:301–303
4. Bernard GR, Artigas A, Brigham KL, Carlet J, Falke K, Hudson L. Report of the American-European consensus conference on ARDS: definitions, mechanisms, relevant outcomes and clinical trial coordination. The Consensus Committee. *Intensive Care Med* 1994; 149:225–232
5. Lewandowski K. Epidemiologie und Pathophysiologie des akuten Lungenversagens. *Intensivmed* 2001; 38:426-436
6. Gattinoni L, Pelosi P, Suter PM, Pedoto A, Vercesi P. Acute Respiratory Distress Syndrome caused by pulmonary and extrapulmonary disease different syndromes? *Am J Respir Crit Care Med* 1998; 158:3–11
7. Frutos-Vivar F, Nin N, Esteban A. Epidemiology of acute lung injury and acute respiratory distress syndrome. *Curr Opin in Crit Care* 2004; 10:1–6.
8. Lewandowski K. Contributions to the epidemiology of acute respiratory failure. *Crit Care* 2003; 7:288–290
9. Rubenfeld GD, Caldwell E, Peabody E, Weaver J, Martin DP, Neff M. Incidence and outcomes of acute lung injury. *N Engl J Med* 2005; 353:1685–93
10. Phua J, Stewart TE, Ferguson ND. Acute respiratory distress syndrome 40 years later: Time to revisit its definition. *Crit Care Med* 2008; 6:2912-2921
11. Brun-Buisson C, Minelli C, Bertolini G, Brazzi L, Pimentel J, Lewandowski K. Epidemiology and outcome of acute lung injury in European intensive care units. Results from the ALIVE study. *Intensive Care Medicine* 2004; 30:51–61
12. Vasilyev S, Schaap RN, Mortensen JD. Hospital survival rates of patients with acute respiratory failure in modern respiratory intensive care units. *Chest* 1995; 107:1083-1088

13. Phua J, Badia JR, Adhikari NK, Friedrich JO, Fowler RA, Singh JM, Scales DC, Stather DR, Li A, Jones A, Gattas DJ, Hallett D, Tomlinson G, Stewart TE, Ferguson ND. Has mortality from acute respiratory distress syndrome decreased over time? A systematic review. *Am J Respir Crit Care Med* 2009; 179:220-227
14. Bellingan GJ. The pulmonary physician in critical care 6: The pathogenesis of ALI/ARDS. *Thorax* 2002; 57:540–546.
15. Artigas A, Bernard GR, Carlet J, Dreyfuss D, Gattinoni L, Hudson L. The American-European Consensus Conference on ARDS, part 2. Ventilatory, pharmacologic, supportive therapy, study design strategies and issues related to recovery and remodeling. *Intensive Care Med* 1998; 24:378–398.
16. Mendez JL, Hubmayr RD. New insights into the pathology of acute respiratory failure. *Curr Opin in Crit Care* 2005; 11:29–36
17. Ware LB, Matthay MA. The acute respiratory distress syndrome. *N Engl J Med* 2000; 342:1334–49
18. Petrucci N, Iacovelli W. Lung protective ventilation strategy for the acute respiratory distress syndrome. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2007; Issue 3
19. Girard TD, Bernard GR. Mechanical Ventilation in ARDS. *Chest* 2007; 131:921–929
20. Verbrugge SJC, Lachmann B, Kesecioglu J. Lung protective ventilatory strategies in acute lung injury and acute respiratory distress syndrome: from experimental findings to clinical application. *Clin Physiol Funct Imaging* 2007; 27:67–90
21. Hickling KG, Henderson SJ, Jackson R. Low mortality associated with low volume pressure limited ventilation with permissive hypercapnia in severe adult respiratory distress syndrome. *Intensive Care Med* 1990, 16:372–377
22. Gentilello LM, Anardi D, Mock C, Arreola-Risa C. Permissive Hypercapnia in Trauma Patients. *J Trauma, Injury, Infection Crit Care* 1995; 39:846–853
23. Lewandowski K. Permissive hypercapnia in ARDS: just do it. *Intensive Care Med* 1996; 22:179–181

24. Putensen C, Mutz NJ, Putensen-Himmer G, Zinserling J. Spontaneous breathing during ventilatory support improves ventilation-perfusion distributions in patients with acute respiratory distress syndrome. *Am J Respir Crit Care Med* 1999; 159:1241–48
25. Amato MB, Barbas CS, Medeiros DM, Magaldi RB, Schettino GP, Lorenzi-Filho G. Effect of a protective-ventilation strategy on mortality in the acute respiratory distress syndrome. *N Engl J Med* 1998; 338:347–354
26. The Acute Respiratory Distress Syndrome Network. Ventilation with lower tidal volumes as compared with traditional tidal volumes for acute lung injury and the acute respiratory distress syndrome. *N Engl J Med* 2000; 342:1301–08
27. Brower RG, Lanken PN, MacIntyre Neil, Matthay MA, Morris A, Ancukiewicz M. Higher versus lower positive end-expiratory pressures in patients with the acute respiratory distress syndrome. *N Engl J Med* 2004; 351:327–336
28. Derdak S, Mehta S, Stewart TE, Smith T, Rogers M, Buchman TG, Carlin B, Lowson S, Granton J. High-frequency oscillatory ventilation for acute respiratory distress syndrome in adult patients. *Am J Respir Crit Care Med* 2002; 166:801-808
29. Webb HH, Tierney DF. Experimental pulmonary edema due to intermittent positive pressure ventilation with high inflation pressures. Protection by positive end-expiratory pressure. *Am J Respir Crit Care Med* 1974; 110:556–565
30. Dreyfuss D, Saumon G. Ventilator-induced Lung Injury Lessons from Experimental Studies. *Am J Respir Crit Care Med* 1998; 157:294–323
31. Ricard JD, Dreyfuss D, Saumon G. Ventilator-induced lung injury. *Eur Respir J* 2003; 22: Suppl. 42, 2s-9s
32. Oeckler RA, Hubmayr RD. Ventilator-associated lung injury: a search for better therapeutic targets. *Eur Respir J* 2007; 30:1216–26
33. Belperio JA, Keane MP, Lynch JP, Strieter RM. The role of cytokines during the pathogenesis of ventilator-associated and ventilator-induced lung injury. *Semin Respir Crit Care Med* 2006; 27:350–364
34. Ranieri VM. Effect of mechanical ventilation on inflammatory mediators in patients with acute respiratory distress syndrome: a randomized controlled trial. *JAMA* 1999; 282:54–61

35. Thiel M, Chouker A, Ohta A, Jackson E, Caldwell C, Smith P. Oxygenation inhibits the physiological tissue-protecting mechanism and thereby exacerbates acute inflammatory lung injury. *PLoS Biol* 2005; 3:1088-1100
36. Pappert D, Rossaint R, Slama K, Grüning T, Falke KJ. Influence of positioning on ventilation-perfusion relationships in severe adult respiratory distress syndrome. *Chest* 1994; 106:1511–1516
37. Sud S, Sud M, Friedrich JO, Adhikari NK. Effect of mechanical ventilation in the prone position on clinical outcomes in patients with acute hypoxemic respiratory failure: a systematic review and meta-analysis. *CMAJ* 2008; 178:1153–61
38. Abroug F, Ouanes-Besbes L, Elatrous S, Brochard L. The effect of prone positioning in acute respiratory distress syndrome or acute lung injury: a meta-analysis. Areas of uncertainty and recommendations for research. *Intensive Care Medicine* 2008, 34:1002–1011
39. Fernandez R, Trenchs X, Klamburg J, Castedo J, Serrano JM, Besso G. Prone positioning in acute respiratory distress syndrome: a multicenter randomized clinical trial. *Intensive Care Med* 2008, 34:1487–1491
40. Tiruvoipati R, Bangash M, Manktelow B, Peek GJ. Efficacy of prone ventilation in adult patients with acute respiratory failure: a meta-analysis. *J Crit Care* 2008; 23:101–110
41. Deja M, Hommel M, Weber-Carstens S, Moss M, von Dossow V, Sander M. Evidence-based therapy of severe acute respiratory distress syndrome: an algorithm-guided approach. *J Internat Med Research* 2008; 36:211–221
42. Roissant R, Falke KJ. Inhaled Nitric Oxide for the ARDS. *N Engl J Med* 1993; 328:399–405
43. Levitt JE, Matthay MA. Treatment of acute lung injury: historical perspective and potential future therapies. *Semin Respir Crit Care Med* 2006; 27:426–437
44. Bein T, Müller T, Weber-Carstens S. Extrakorporale Lungenunterstützungsverfahren. *Pneumologie* 2008; 62:1–6
45. Peter JV, John P, Graham PL, Moran JL, George IA, Bersten A. Corticosteroids in the prevention and treatment of acute respiratory distress syndrome (ARDS) in adults: meta-analysis. *BMJ* 2008; 336:1006–1009

46. Adhikari NK, Burns KE, Friedrich JO, Granton JT, Cook DJ, Meade MO. Effect of nitric oxide on oxygenation and mortality in acute lung injury: systematic review and meta-analysis. *BMJ* 2007; 334:779
47. Lewandowski K. Extracorporeal membrane oxygenation for severe acute respiratory failure. *Crit Care* 2000; 4:156–168
48. Kopp R, Henzler D, Dembinski R, Kuhlen R. Extracorporeal membrane oxygenation by acute respiratory distress syndrome. *Anaesthesist* 2004; 53:168–174
49. Hill JD, O'Brien TG, Murray JJ, Dontigny L, Bramson ML, Osborn JJ, Gerbode F. Prolonged extracorporeal oxygenation for acute post-traumatic respiratory failure (shock-lung syndrome). Use of the Bramson membrane lung. *N Engl J Med* 1972; 286:629–634
50. Bartlett RH, Gazzaniga AB, Fong SW, Jefferies MR, Roohk HV, Haiduc N. Extracorporeal membrane oxygenator support for cardiopulmonary failure. Experience in 28 cases. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1977; 73:375–386
51. Zapol WM, Snider MT, Hill JD, Fallat RJ, Bartlett RH, Edmunds LH. Extracorporeal membrane oxygenation in severe acute respiratory failure. A randomized prospective study. *JAMA* 1979; 242:2193–96
52. Anderson HL, III, Delius RE, Sinard JM, McCurry KR, Shanley CJ, Chapman RA. Early experience with adult extracorporeal membrane oxygenation in the modern era. *Ann Thorac Surg* 1992; 53:553–563
53. Manert W, Haller M, Briegel J, Hummel T, Kilger E, Polasek J. Venovenous extracorporeal membrane oxygenation (ECMO) with a heparin-lock bypass system. An effective addition in the treatment of acute respiratory failure (ARDS). *Anaesthesist* 1996; 45:437–448
54. Kolla S. Extracorporeal life support for 100 adult patients with severe respiratory failure. *Ann Surg* 1997; 226: 544-566
55. Peek GJ, Moore HM, Moore N, Sosnowski AW, Firmin RK. Extracorporeal membrane oxygenation for adult respiratory failure. *Chest* 1997; 112:759–764
56. Lewandowski K, Rossaint R, Pappert D, Gerlach H, Slama KJ, Weidemann H. High survival rate in 122 ARDS patients managed according to a clinical algorithm including extracorporeal membrane oxygenation. *Intensive Care Med* 1997; 23:819–835

57. Hemmila MR, Rowe SA, Boules TN, Miskulin J, McGillicuddy J, Schuerer DJ. Extracorporeal life support for severe acute respiratory distress syndrome in adults. *Ann Surg* 2004; 240:595-607
58. Peek GJ, Clemens F, Elbourne D, Firmin R, Hardy P, Hibbert C. CESAR: conventional ventilatory support vs extracorporeal membrane oxygenation for severe adult respiratory failure. *BMC health services research* 2006; 6:163
59. Schmidt RF, Lang F, Thews G (Hersg.). *Physiologie des Menschen*. 29. Auflage, Heidelberg, Springer Medizin Verlag 2005
60. Bücherl ES (Hersg.). *Künstliche Organe*. Darmstadt, Wissenschaftliche Buchgesellschaft 1995
61. Gibbon JH jr. Application of a mechanical heart and lung apparatus to cardiac surgery. *Minn Med* 1954; 37:171-85
62. Bartlett RH. Extracorporeal Life Support: History and New Directions. *Semin Perinatol* 2005; 29:2-7
63. Pearson DT, McArdle B. Haemocompatibility of membrane and bubble oxygenators. *Perfusion* 1989; 4:9-24
64. Kolff WJ, Berk HT jr. Artificial kidney: A dialyser with a great area. *Acta Med Scand* 1944; 117:121
65. Kolff WJ, Effler DB, Groves LK, Peereboom G. Disposable membraneoxygenator (heart-lung-machine) and its use in experimental surgery. *Cleve Clin Quar* 1956; 23:69-99
66. Peek GJ, Killer HM, Reeves R, Sosnowski AW, Firmin RK. Early experience with a polymethyl pentene oxygenator for adult extracorporeal life support. *ASAIO J* 2002; 48:480-482
67. Khoshbin E, Roberts N, Harvey C, Machin D, Killer H, Peek GJ, Sosnowski AW, Firmin RK. Poly-methyl pentene oxygenators have improved gas exchange capability and reduced transfusion requirements in adult extracorporeal membrane oxygenation. *ASAIO J* 2005; 51:281-287
68. Formica F, Avalli L, Martino A, Maggioni E, Muratore M, Ferro O, Pesenti A, Paolini G. Extracorporeal membrane oxygenation with a poly-methylpentene oxygenator (Quadrox D). The experience of a single Italian centre in adult patients with refractory cardiogenic shock. *ASAIO J* 2008; 54:89-94
69. Horton S, Thuys C, Bennett M, Augustin S, Rosenberg M, Brizard C. Experience with the Jostra Rotaflow and Quadrox D oxygenator for ECMO. *Perfusion* 2004; 19:17-23

70. Larm O, Larsson R, Olsson P. A new non-thrombogenic surface prepared by selective covalent binding of heparin via a modified reducing terminal residue. *Biomater Med Devices Artif Organs* 1983; 11:161–173
71. Wendel HP, Ziemer G. Coating-techniques to improve the hemocompatibility of artificial devices used for extracorporeal circulation. *Eur J Cardiothorac Surg* 1999; 16:342–350
72. Knoch M, Köllen B, Dietrich G, Müller E, Mottaghy K, Lennartz H. Progress in veno-venous long-term bypass techniques for the treatment of ARDS. Controlled clinical trial with the heparin-coated bypass circuit. *Int J Artif Organs* 1992; 15:103–108
73. Kopp R, Mottaghy K, Kirschfink M. Mechanism of complement activation during extracorporeal blood-biomaterial interaction: effects of heparin coated and uncoated surfaces. *ASAIO J* 2002; 48:598–605
74. Beiderlinden M, Treschan T, Görlinger K, Peters J. Argatroban in extracorporeal membrane oxygenation. *Artif Organs* 2007; 31:461–465
75. [www.maquet.de](http://www.maquet.de)
76. Phillip A, Arlt M, Zimmermann M, Foltan M, Gietl M, Müller T, Bein T, Rupprecht L, Hilker M, Schmid C. Interhospitaltransfer mit extrakorporalen Perfusionssystemen. *Kardiotechnik* 2008; 1:8-13
77. Palatianos GM, Foroulis CN, Vassili MI, Astras G. A Prospective, Double-Blind Study on the Efficacy of the Bioline Surface-Heparinized Extracorporeal Perfusion Circuit. *Ann Thorac Surg* 2003; 76:129-135
78. Bennett M, Horton S, Thuys C, Augustin S, Rosenberg M, Brizard C. Pumpinduced haemolysis: a comparison of short-term ventricular assist devices. *Perfusion* 2004; 19:107–111
79. Lawson DS, Ing R, Cheifetz IM, Walczak R, Craig D, Schulman S Hemolytic characteristics of three commercially available centrifugal blood pumps. *Pediatr Crit Care Med* 2005; 6:573–577
80. Vincent JL, Moreno R, Takala J, Willatts S, De Mendonça A, Bruining H. The SOFA (Sepsis-related Organ Failure Assessment) score to describe organ dysfunction/failure. *Intensive Care Medicine* 1996; 22:707–710
81. Murray JF, Matthay MA, Luce JM, Flick MR. An expanded definition of the adult respiratory distress syndrome. *Am Rev Respir Dis* 1988; 138:720–723

82. Teasdale G, Jennett B. Assessment of coma and impaired consciousness. A practical scale. *Lancet* 1974; 2:81–84
83. Ferreira FL, Bota DP, Bross A, Mélot C, Vincent JL. Serial evaluation of the SOFA score to predict outcome in critically ill patients. *JAMA* 2001; 286:1754–58
84. Brivet FG, Kleinknecht DJ, Loirat P, Landais PJ. Acute renal failure in intensive care units - causes, outcome, and prognostic factors of hospital mortality. A prospective, multicenter study. *Crit Care Med* 1996; 24:192–198
85. Lindén V, Palmér K, Reinhard J, Westman R, Ehrén H, Granholm T, Frenckner B. High survival in adult patients with acute respiratory distress syndrome treated by extracorporeal membrane oxygenation, minimal sedation, and pressure supported ventilation. *Intensive care medicine* 2000; 26:1630–1637
86. Srinivasan V. Extracorporeal membrane oxygenation in immunocompromised patients: Avoiding the incurable or missing opportunities? *Pediatr Crit Care Medicine* 2008; 9:441-442
87. Maclaren G, Butt W. Extracorporeal membrane oxygenation and sepsis. *Crit Care Resusc* 2007; 9:76–80
88. Sobottke R, Friese J, Özokyay L, Muhr G, Wick M. Polytrauma with severe lung contusion. Early use of extracorporeal membrane oxygenation. *Unfallchirurg* 2006; 109:805–808
89. Maggio P, Hemmila M, Haft J, Bartlett R. Extracorporeal life support for massive pulmonary embolism. *J Trauma* 2007; 62:570–576
90. The Extracorporeal Life Support Organization (ELSO) Registry 2007. [www.else.med.umich.edu](http://www.else.med.umich.edu)
91. Hermans G, Meersseman W, Wilmer A, Meyns B, Bobbaers H. Extracorporeal membrane oxygenation. Experience in an adult medical ICU. *Thorac Cardiovasc Surg* 2007; 55:223–228
92. Beiderlinden M, Eikermann M, Boes T, Breitfeld C, Peters J. Treatment of severe acute respiratory distress syndrome. Role of extracorporeal gas exchange. *Intensive Care Med* 2006; 32:1627–1631
93. Mols G, Loop T, Geiger K, Farthmann E, Benzing A. Extracorporeal membrane oxygenation. A ten-year experience. *Am J Surg* 2000; 180:144–154

94. Müller T, Lubnow M, Philipp A, Bein T, Jeron A, Luchner A. Extracorporeal pumpless interventional lung assist in clinical practice. Determinants of efficacy. *Eur Respir J* 2009; 33:551–558
95. Marshall JC. Transfusion in the intensive care unit. *Surg Infect* 2005; 6:1-33
96. Hébert PC, Blajchman MA, Cook DJ, Yetisir E, Wells G, Marshall J, Schweitzer I. Do blood transfusions improve outcomes related to mechanical ventilation. *Chest* 2001; 119:1850–1857
97. Hébert P C, Wells G, Blajchman MA, Marshall J, Martin C, Pagliarello G. A multicenter, randomized, controlled clinical trial of transfusion requirements in critical care. *N Engl J Med* 1999; 340:409–417
98. Butch SH, Knafelz P, Oberman HA, Bartlett RH. Blood utilization in adult patients undergoing extracorporeal membrane oxygenated therapy. *Transfusion* 1996; 36:61–63
99. Gattinoni L, Pesenti A, Mascheroni D, Marcolin R, Fumagalli R, Rossi F, Lapichino G, Romagnoli G, Uziel L, Agostoni A. Low-frequency positive-pressure ventilation with extracorporeal CO<sub>2</sub> removal in severe acute respiratory failure. *JAMA* 1986; 256:881–886
100. Bein T, Zimmermann M, Hergeth K, Ramming M, Rupperecht L, Schlitt HJ, Slutsky AS. Pumpless extracorporeal removal of carbon dioxide combined with ventilation using low tidal volume and high positive end-expiratory pressure in a patient with severe acute respiratory distress syndrome. *Anaesthesia* 2009 64:195–198
101. Morris ME, Millar RA. Blood pH/Plasma Catecholamine Relationships: Respiratory Acidosis. *Brit J Anaesth* 1962; 34:672
102. Sechzer PH, Egbert LD, Linde HW, Cooper DY, Dripps RD, Price HL. Effect of carbon dioxide inhalation on arterial pressure, ECG and plasma catecholamines and 17-OH corticosteroids in normal man. *J Appl Physiol* 1960; 15:454–458
103. Kawahito S, Maeda T, Motomura T, Ishitoya H, Takano T, Nonaka K. Hemolytic characteristics of oxygenators during clinical extracorporeal membrane oxygenation. *ASAIO J* 2002; 48:636–639
104. Kawahito S, Maeda T, Yoshikawa M, Takano T, Nonaka K, Linneweber J. Blood trauma induced by clinically accepted oxygenators. *ASAIO J* 2001; 47:492–495

105. Pedersen TH, Videm V, Svennevig JL, Karlsen H, Ostbakk RW, Jensen O, Mollnes TE. Extracorporeal membrane oxygenation using a centrifugal pump and a servo regulator to prevent negative inlet pressure. *Ann Thorac Surg* 1997; 63:1333–1339
106. Steinhorn RH, Isham-Schopf B, Smith C, Green TP. Hemolysis during long-term extracorporeal membrane oxygenation. *J Pediatr* 1989; 115:625–630
107. Ang AL, Teo D, Lim CH, Leou KK, Tien SL, Koh MB. Blood transfusion requirements and independent predictors of increased transfusion requirements among adult patients on extracorporeal membrane oxygenation - a single centre experience. *Vox sanguinis* 2009, 96:34–43

## **8 Danksagung**

Herrn Professor Dr. med. Günter Riegger und Herrn Professor Dr. med. Michael Pfeifer danke ich für die Möglichkeit, diese Arbeit auf der Intensivstation der Klinik und Poliklinik für Innere Medizin II durchführen zu können.

Mein besonderer Dank gebührt Herrn Oberarzt Dr. med. Thomas Müller für die Überlassung des Themas und für die konstruktive Hilfe bei der Erstellung dieser Dissertation.

Herrn Alois Philipp und dem gesamten Team der Kardiotechnischen Abteilung möchte ich für die Hilfe bei der Datenerfassung und den Zugang zu den Datenbanken herzlich danken.

Den Teams der involvierten Intensivstationen, insbesondere dem Team der Station 93, stellvertretend Herrn Dr. med. Matthias Lubnow, danke ich für die Unterstützung und wertvolle Tipps.

Für die statistische Beratung danke ich Herrn Privatdozent Dr. med. Jörg Marienhagen.

Besonders danken möchte ich meinen Eltern, die mir das Studium und das Erstellen dieser Arbeit ermöglicht haben. Ebenso danke ich meinen Brüdern für ihre Unterstützung in den vergangenen Monaten.