

**Aus dem Lehrstuhl für Anästhesiologie
Prof. Dr. Bernhard M. Graf, MSc.
der Fakultät für Medizin
der Universität Regensburg**

**Retrospektive Analyse der ECMO-Datenbank des Universitätsklinikums Regensburg
zur Prognose von Nutzungsdauern extrakorporaler Membranoxygenatoren.**

**Inaugural – Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades
der Zahnmedizin**

**der
Fakultät für Medizin
der Universität Regensburg**

**vorgelegt von
Thomas Gräml**

2024

**Aus dem Lehrstuhl für Anästhesiologie
Prof. Dr. Bernhard M. Graf, MSc.
der Fakultät für Medizin
der Universität Regensburg**

**Retrospektive Analyse der ECMO-Datenbank des Universitätsklinikums Regensburg
zur Prognose von Nutzungsdauern extrakorporaler Membranoxygenatoren.**

**Inaugural – Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades
der Zahnmedizin**

**der
Fakultät für Medizin
der Universität Regensburg**

**vorgelegt von
Thomas Gräml**

2024

Dekan:

Prof. Dr. Dirk Hellwig

1. Berichterstatter:

PD Dr. Dirk Lunz

2. Berichterstatter:

PD Dr. Zdenek Provaznik

Tag der mündlichen Prüfung:

27.01.2025

Inhaltsverzeichnis

1	Theoretische Grundlagen	6
1.1	Einleitung	6
1.2	Überblick über die extrakorporalen Unterstützungssysteme (ECLS)	6
1.3	Beschreibung der ECMO-Therapie	6
1.3.1	Allgemeine Indikationen für eine ECMO-Therapie	8
1.3.2	Kontraindikationen für eine ECMO-Therapie	8
1.3.3	Komplikationen bei einer ECMO-Therapie	8
1.3.4	Outcome der ECMO-Therapie	9
1.4	Grundlegendes zu Membranoxygenatoren und deren Wechsel	9
1.4.1	Verschiedene ECMO-Systeme und deren Membranoxygenatoren	9
1.4.1.1	Aufbau eines Membranoxygenators	10
1.4.1.2	Materialien der Membranoxygenatoren	12
1.4.1.3	Funktion der Membranoxygenatoren	12
1.4.2	Gründe für einen Wechsel des Membranoxygenators	12
1.4.3	Einflüsse der ECMO-Therapie auf die Blutgerinnung	15
1.5	Maßnahmen und Forschung zur Laufzeitverbesserung des Systems	18
1.6	Zusammenfassende Problemschilderung	19
1.7	Hypothese	20
2	Material und Methoden	21
2.1	Durchführung der Studie (Studiendesign)	21
2.2	Behandlungsprozedur	24
2.3	Aufarbeitung, Filterung und Bereinigung der Datenbank	25
2.3.1	Multivariate Regressionsanalyse von Matthias Meier (MM) (Analyse 1)	26
2.3.2	Univariate Analysen (Analyse 2 und 3)	29
2.4	Anwendung von MMs Algorithmus an Patienten aus dem Zeitraum 2020/2021 zum Vergleich verschiedener Laufzeiten von Membranoxygenatoren	30

3	Ergebnisse	32
3.1	Jährlicher Überblick über die Patienten am UKR	32
3.2	Patientenrekrutierung	32
3.3	Patientenübersicht und Vergleich von Patienten mit und ohne Membranoxygenator-Wechsel	33
3.3.1	Alter und Geschlecht der behandelten Patienten	36
3.3.2	BMI der behandelten Patienten	36
3.3.3	Outcome	37
3.3.4	ECMO-Laufzeit	37
3.3.5	Laufzeit des 1.Membranoxygenators	37
3.3.6	Aufteilung nach Klassifikationen	38
3.3.7	SOFA-Score	38
3.3.8	D-Dimere	38
3.3.9	Freies Hämoglobin	38
3.3.10	Lung-Injury-Score (LIS)	39
3.3.11	Nierenersatzverfahren	39
3.3.12	Hochfrequenzbeatmung (HF)	39
3.3.13	Organversagen	39
3.4	Verwendete Membranoxygenatoren für die ECMO-Therapie am Uniklinikum Regensburg	40
3.5	Wechsel der Oxygenatoren	40
3.6	Parameter, welche in allen Analysen einen Einfluss auf die Laufzeit des 1. Membranoxygenators hatten	41
3.6.1	D-Dimere	42
3.6.2	Freies Hämoglobin	42
3.6.3	Mobilisierung der Patienten an ECMO	42
3.6.4	Gabe von Blutprodukten	42
3.7	Überprüfung des Berechnungsalgorithmus von MM	43

4	Diskussion.....	44
4.1	D-Dimere mit negativem Einfluss auf die Laufzeit	45
4.2	Freies Hämoglobin mit negativem Einfluss auf die Laufzeit.....	47
4.3	Mobilisierung des Patienten mit positivem Einfluss auf die Laufzeit	48
4.4	Gabe von Blutprodukten	49
4.4.1	Gabe von Thrombozytenkonzentraten	50
4.4.2	Gabe von Erythrozytenkonzentraten	52
4.5	Überprüfung des Berechnungsalgorithmus von MM.....	53
5	Zusammenfassung	55
6	Anhang.....	57
6.1	Signifikante Parameter der Analyse 1	57
6.2	Signifikante Parameter der Analyse 2.....	63
6.3	Signifikante Parameter der Analyse 3.....	65
6.4	Zusammenfassung der Ergebnisse aller Analysen dieser Arbeit mit angegeben Korrelationswerten und zugehörigen p-Werten	67
6.5	Ergebnisse der Überprüfung der relevanten Parameter des Patientenguts 2010- 2019 am Patientengut 2020-2021.....	68
7	Verzeichnis	73
7.1	Tabellenverzeichnis.....	73
7.2	Abbildungsverzeichnis.....	73
7.3	Literaturverzeichnis.....	75
8	Danksagung	84
9	Lebenslauf.....	85

1 Theoretische Grundlagen

Im folgenden Absatz werden die theoretischen Grundlagen der extrakorporalen Membranoxygenierung (ECMO) dargelegt.

1.1 Einleitung

Am 05. Dezember 2019 ging eine Meldung durch verschiedene Nachrichtenportale, wonach eine junge Britin nach sechsstündigem Herzstillstand und starker Unterkühlung als Folge eines Wettereinbruches in den Pyrenäen durch spanische Ärzte wiederbelebt werden konnte. Die 34-Jährige sei danach wieder vollständig genesen. Der interessierten Öffentlichkeit wurde bekannt gemacht, dass dies mit Hilfe der ECMO-Unterstützung möglich gemacht worden war [1].

Auch während der ab Ende 2019 weltweit grassierenden Corona-Pandemie (COVID-19) wurde des Öfteren in den Medien der Einsatz der sogenannten ECMO-Therapie gerade bei schweren Fällen auf den Intensivstationen hervorgehoben.

Dies sind nur Beispiele dafür, dass die ECMO-Therapie einen immer breiteren Raum in der Notfall- bzw. Intensivmedizin einnimmt. Dabei hat die ECMO-Therapie bemerkenswerte Fortschritte in den letzten Jahren gemacht. Sie entwickelte sich zu einem wertvollen Therapieverfahren zur Behandlung von Kindern und Erwachsenen mit schweren Herz- bzw. Lungenfunktionsstörungen, welche durch eine konventionelle Therapie nicht mehr behandelbar sind [2–4].

1.2 Überblick über die extrakorporalen Unterstützungssysteme (ECLS)

Bei den extrakorporalen Unterstützungssystemen, welche zur Unterstützung der Herzkreislauf- bzw. Lungenfunktion genutzt werden, unterscheidet man primär zwischen ECMO und extrakorporaler CO₂-Elimination (ECCO₂-R), wobei die ECMO-Therapie noch in veno-venöse ECMO (VV), veno-arterielle ECMO (VA) und veno-venoarterielle ECMO (VVA) unterteilt wird [5]. Jedoch wird in dieser Arbeit ausschließlich auf die VV ECMO- und VA ECMO-Therapie eingegangen.

1.3 Beschreibung der ECMO-Therapie

Die ECMO-Therapie heilt per se nicht, sondern sie ermöglicht es Zeit zu gewinnen, um mit Hilfe einer kausalen Therapie den Zustand des Patienten zu verbessern [2]. Das ECMO-Verfahren ist ein Lebenserhaltungs-System, welches die Herz-Lungen-Funktion unterstützt. Dabei wird Blut aus dem menschlichen Körper drainiert, mittels einer mechanischen Pumpe über eine künstliche Lunge transportiert und nach Oxygenierung sowie Entfernung des

Kohlendioxids aus dem Blut wieder zurück in den Körperkreislauf geleitet. Bestandteile des ECMO-Systems sind in der Regel zwei Kanülen, ein Membranoxygenator (MO), ein Gasmischer, ein Wärmetauscher, eine Pumpe und Verbindungsschläuche. Eine Steuerkonsole dient der Überwachung und Bedienung des ECMO-Systems [6,7]. Die Sauerstofftransferleistung des Blutes wird dabei größtenteils durch die Flussrate des Blutes über den MO bestimmt, während die CO₂-Entfernung aus dem durchfließenden Blut mit der Rate des Gasflusses durch den MO kontrolliert werden kann [2,8–10]. Bei der ECMO-Therapie unterscheidet man grundsätzlich zwei Anwendungsformen, die VA ECMO und VV ECMO. Die VA ECMO wird zur Herz- und Kreislaufunterstützung und die VV ECMO nur zur Lungenunterstützung gewählt. Während bei der VV ECMO-Therapie der ECMO-Kreislauf in Serie zum Herz- und Lungenkreislauf geschaltet ist, wird bei der VA ECMO-Therapie der ECMO-Kreislauf parallel zum Herz- und Lungenkreislauf geschaltet werden, da hier sowohl Herz als auch Lunge unterstützt werden müssen [2]. Bei der VV ECMO-Therapie muss der Patient eine ausreichende kardiale Funktion aufweisen. Bei der VA ECMO-Therapie überbrückt der ECMO-Kreislauf sowohl den direkten Herz- als auch Lungenkreislauf [2]. Durch Verbesserung der Geräteeigenschaften und zunehmende Erfahrung bei der Anwendung haben sich die klinischen Ergebnisse verbessert. So wird die ECMO-Therapie neben den klassischen Indikationen auf den Intensivstationen häufig länger angewendet, um z. B. die Wartezeit auf eine Herz- oder Lungentransplantation zu überbrücken. Auch dient sie der passageren Organunterstützung bei speziellen operativen Verfahren wie z.B. bei Lungenresektionen [2,11–20]. Mit der ECMO kann die Invasivität der Beatmung reduziert und ein lungenprotektives Regime durchgeführt werden. Gemäß dem Register der Extracorporeal Life Support Organization (ELSO) wurden im Jahr 2015 9086 ECMO-Fälle und im Jahr 2020 bereits 18260 ECMO-Fälle gezählt. Auch die Anzahl der behandelnden ECMO-Zentren stieg in diesem Zeitraum von 351 auf 521 [21]. Allerdings sind nur bei indikationsgerechter Patientenauswahl und korrekt durchgeführter ECMO-Therapie gute Ergebnisse zu erwarten [2,6]. Dabei ist ein komplexes intensivmedizinisches Management der Patienten an ECMO besonders wichtig, wenn man gute Überlebensraten mit besserer späterer Lebensqualität, besserer Allgemeingesundheit und gelungener Wiedereingliederung in den Alltag erzielen will [2]. Ziel der intensivmedizinischen Therapie ist beim Patienten ein Multiorganversagen zu vermeiden oder dieses zu überbrücken. Eine große Rolle für gute Ergebnisse bei der ECMO-Behandlung spielt das tiefe Verständnis der veränderten Hämodynamik und der physiologischen Antworten des Körpers auf den Anschluss des ECMO-Kreislaufs [2]. Deswegen sollte die ECMO-Therapie nur von speziell geschultem ärztlichen wie auch nicht-

ärztlichem Personal angewandt werden und ist nur als unterstützende, lebenserhaltende Therapie zu sehen.

1.3.1 Allgemeine Indikationen für eine ECMO-Therapie

Die Indikationen für die ECMO-Therapie können entsprechend dem unterstützten Organ in drei Kategorien eingeteilt werden. Die ECMO-Therapie kann herzunterstützend, lungenunterstützend bzw. eine Kombination von beidem sein [2,8]. Gemäß den Daten des jährlichen internationalen ELSO Registry Reports, veröffentlicht im Oktober 2021, erhielten 154106 Patienten seit 1990 eine ECMO. 29,4 % davon waren Neugeborene, 20,1 % Kinder und 50,5 % Erwachsene. 79026 Fälle (51,3 %) gehörten zur Kategorie Lungenunterstützung, 56813 Fälle (36,9 %) zur Kategorie Herzunterstützung und 18267 Fälle (11,8 %) zur Kategorie Herz-Lungen-Unterstützung (extrakorporale kardiopulmonale Reanimation (ECPR)) [21]. Grundsätzlich kann eine ECMO-Therapie ab 50 % prognostizierter Mortalitätsrate des Patienten in Erwägung gezogen werden, ab 80 % Mortalitätsrate des Patienten ist die ECMO indiziert [7].

1.3.2 Kontraindikationen für eine ECMO-Therapie

Allgemein ergeben sich die Kontraindikationen für die ECMO-Therapie durch Abwägung der Risiken der Therapie gegenüber den möglichen positiven Effekten für den Patienten. Zustände, bei denen der Patient aufgrund seiner bereits existenten Komorbiditäten (ZNS-Status, bösartige Tumore im Endstadium, chronisches Organversagen) deutlich eingeschränkt ist, stellen eine Kontraindikation für die ECMO dar. Fortgeschrittenes Alter und Fettleibigkeit werden darüber hinaus als relative Kontraindikationen diskutiert [2,22,23].

Als absolute Kontraindikationen der VA ECMO im Speziellen sind folgende Kriterien zu nennen: keine Aussicht auf Regeneration des Herzens oder Herz-Transplantation/VAD Therapie („bridge to nowhere“), bereits vorbestehendes chronisches Organversagen (schwere COPD, Leberzirrhose, Nierenversagen), fehlende Compliance (kognitiv, psychisch, sozial) oder eine lange, vorhergegangene Reanimation ohne adäquate Gewebedurchblutung [2,22,23].

1.3.3 Komplikationen bei einer ECMO-Therapie

Komplikationen bei der ECMO-Therapie sind häufig und erwartungsgemäß erhöhen sie die Morbidität und Mortalität der behandelten Patienten in signifikantem Maße [2].

Diese Komplikationen können mit der Grunderkrankung, die den Einsatz der ECMO bedingt, oder mit einer direkten Folge der ECMO-Therapie selbst (Einbringen der Kanülen,

mechanischer ECMO-Kreislauf, Antikoagulation) eng verbunden sein [2]. Das akute Nierenversagen stellt die häufigste Komplikation an ECMO dar. Die am zweithäufigsten auftretende Komplikation ist eine erhöhte Blutungsneigung in 10-30 % der Fälle [2,24,25].

Systemische Thromboembolien als Folge der parallel existenten Gerinnungsaktivierung mit konsekutiver Thrombusbildung im ECMO-Kreislauf können verheerend sein, treten aber eher selten auf. Diese Thromboembolien treten häufiger bei VA ECMO- als bei VV ECMO-Patienten auf.

Auch Heparin induzierte Thrombozytopenien (HIT) können sich bei ECMO-Patienten entwickeln [26]. Wird dies festgestellt, muss Heparin durch ein alternatives Antikoagulans ersetzt werden. Durch die ECMO-Therapie bzw. als Folge der Grunderkrankung können weitere Probleme wie hämostatische Veränderungen infolge Organversagens (Niere und Leber), gerinnungsfördernde Zustände in der akuten Phase wie Infektionen, entzündliche Prozesse oder eine disseminierte intravasale Koagulopathie (DIC) auftreten. Darüber hinaus kann es auch zu Gehirnblutungen oder Gehirnfarkten bzw. weiteren neurologischen Komplikationen kommen [2].

1.3.4 Outcome der ECMO-Therapie

Entsprechend den Daten des ELSO-Registers konnten 69 % der Fälle von der ECMO entwöhnt und 54 % der Patienten aus der Klinik entlassen bzw. verlegt werden. Die Anwendung von ECMO zur Lungenunterstützung findet in großem Umfang statt und steigt stetig. 73 % der Neugeborenen, 60 % der Kinder und 59 % der Erwachsenen an ECMO überlebten dieses Verfahren bis zur Entlassung aus der Klinik. Was das Outcome bei VA ECMO betrifft, so sind die Ergebnisse etwas schlechter: Hier überlebten bis zur Entlassung aus der Klinik 43 % der Neugeborenen, 53 % der Kinder und 44 % der Erwachsenen [21].

1.4 Grundlegendes zu Membranoxygenatoren und deren Wechsel

In diesem Abschnitt werden die theoretischen Grundlagen der Membranoxygenatoren dargestellt.

1.4.1 Verschiedene ECMO-Systeme und deren Membranoxygenatoren

In Tabelle 1 werden verschiedene ECMO-Systeme mit zugehörigen Membranoxygenatoren und die Eigenschaften der am Uniklinikum Regensburg im Zeitraum 2010-2019 verwendeten Membranoxygenatoren dargestellt [27–30].

System Hersteller Ort Land	Cardiohelp Maquet Rastatt Deutschland	Rotaflow Maquet Rastatt Deutschland	Dideco / Sorin Mailand Italien	HiliteLT Medos (Xenios) Heilbronn Deutschland	Novalung Xenios Heilbronn Deutschland
Aufbau	siehe Abbildung 1	siehe Abbildung 1	siehe Abbildung 2	siehe Abbildung 2	siehe Abbildung 1
Oxygenator	HLS 5.0 / HLS 7.0	PLS	ECC.0 5	Hilite LT	iLA
Flussraten	0,5-5 L/min / 0,5-7 L/min	0,5-7 L/min	-	-	0,5-4,5 L/min
Gasaustauschfläche	1,3 m ² / 1,8 m ²	1,8 m ²	1,2 m ²	1,9 m ²	1,3 m ²
Priming Volumen	570 mL / 600 mL	585 mL	-	-	-
Gasaustauschfasern	PMP	PMP	PMP	PMP	PMP
Wärmeaustauscher	Polyurethan	Polyurethan	Stahl	Polyurethan	-
Wärmeaustauschfläche	0,6 m ²	0,6 m ²	0,14 m ²	0,45 m ²	-
Beschichtung / Anwendungszeitraum	Bioline: max. 30 Tage Softline: max. 5 Tage	14 Tage (mit HLS Kanüle, Bioline)	Phosphorylcholin	Rheoparin (Heparin)	Bioline

Tabelle 1 Verschiedene ECMO-Systeme mit zugehörigen Membranoxygenatoren und Eigenschaften.

1.4.1.1 Aufbau eines Membranoxygenators

Grundsätzlich gibt es zwei verschiedene Grundaufbauformen der MO. Bei den Firmen/Herstellern Maquet oder Novalung (PLS, Cardiohelp, iLA-active) sind mehrere Gasfasermatten jeweils um 90 Grad verdreht aufeinandergelegt und ergeben letztendlich einen Quader. Im vorderen Teil des MO liegen Gasfasermatten und Wärmetauscher abwechselnd nebeneinander und werden vom Blut umspült. Im hinteren Teil fehlt der Wärmetauscher. Sauerstoff und Kohlenstoffdioxid werden durch Diffusion infolge eines Konzentrationsgefälles transferiert. Abbildung 1 stellt einen solchen quaderförmigen MO dar. Bei Sorin oder Xenios werden Gasfasermatten in einem bestimmten Winkel zueinander verdreht aufeinandergelegt und dann zu einem Hohlzylinder aufgerollt. Auch hier werden wasserdurchströmte, temperaturregulierende Wärmeaustauschkapillaren integriert. Zusammengehalten werden diese Fasern bei beiden Varianten durch Kettfäden aus Polyethylenterephthalat (PET) [27]. Abbildung 2 stellt den inneren Aufbau eines solchen MO dar.

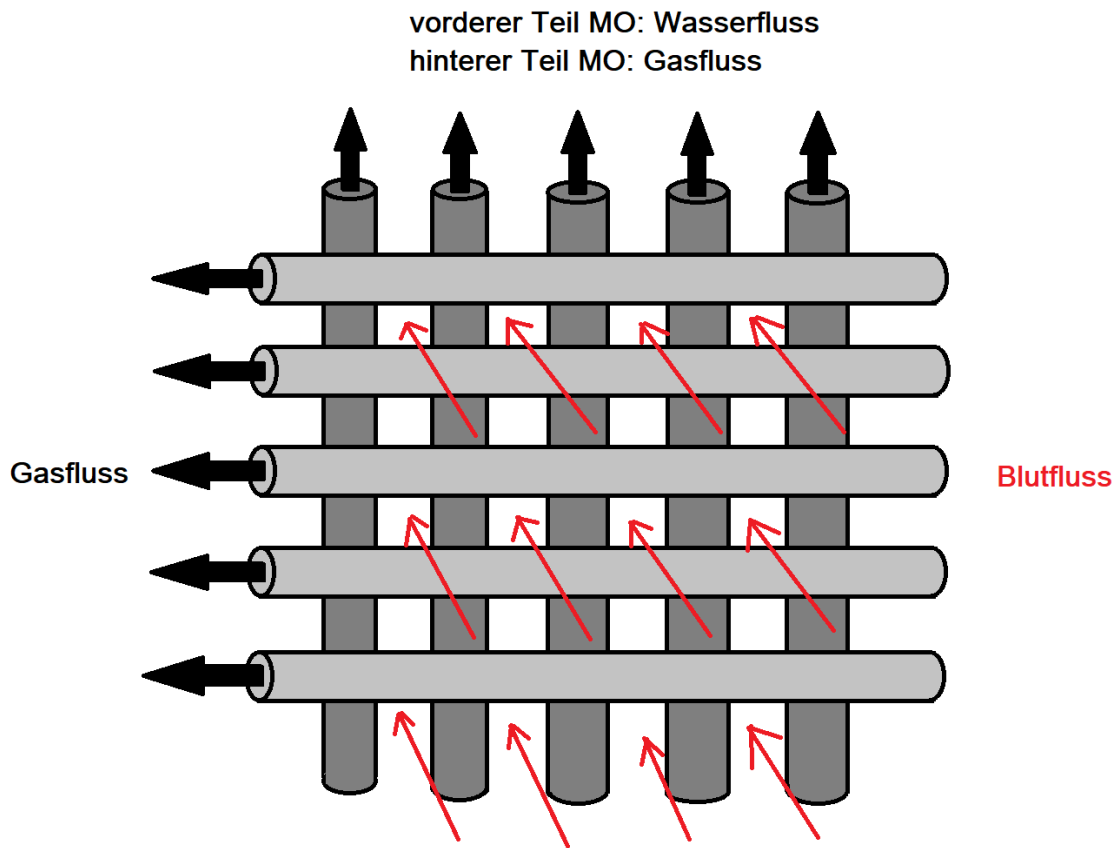


Abbildung 1 Eigene Zeichnung eines quaderförmigen Membranoxygenators nach [27,30]. Rote Pfeile stellen den Blutfluss dar; im vorderen Teil des MO werden die senkrechten Fasern von Wasser durchflossen, im hinteren Teil des MO werden sie von Gas durchströmt.

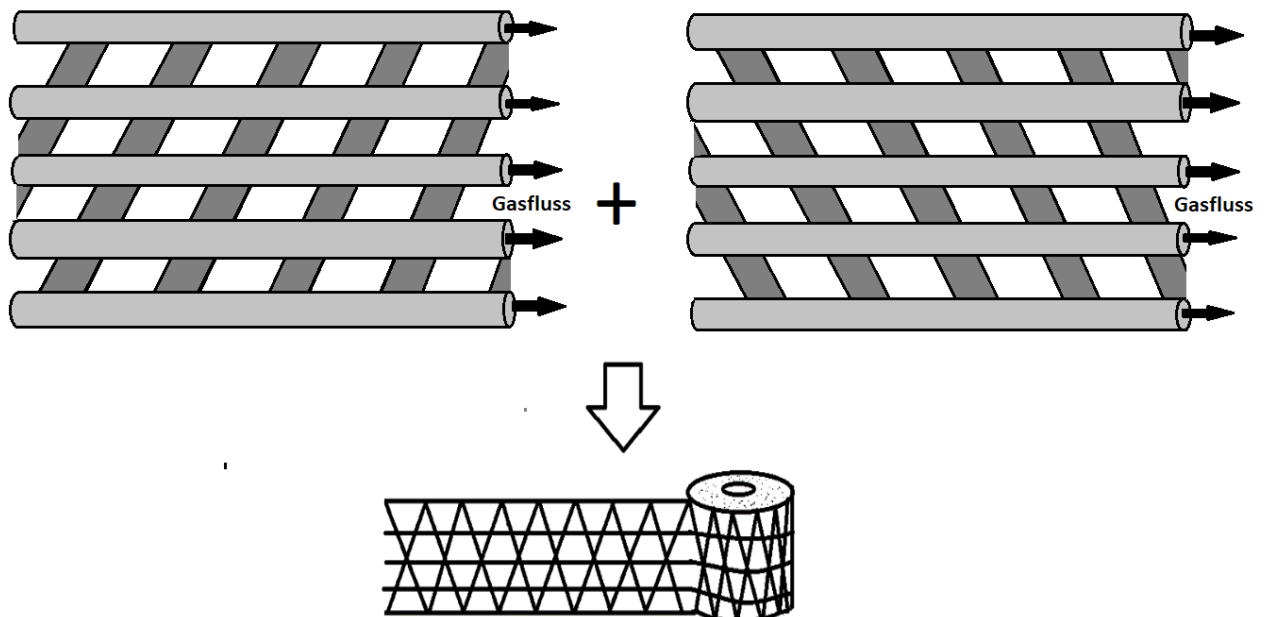


Abbildung 2 Eigene Zeichnung eines runden Membranoxygenators angelehnt an [27].

1.4.1.2 Materialien der Membranoxygenatoren

Es gibt Membranoxygenatoren mit Hohlfasern aus Polypropylen (PP) und aus Polymethylpenten (PMP), beide Materialien sind hydrophob und verhindern somit einen Durchtritt des Blutes durch die Membranporen [7,31]. Früher waren die Gasaustauschfasern bei Oxygenatoren aus mikroporösen PP, welches eine deutliche rauere Oberfläche aufweist. Ein Problem der Membranoxygenatoren aus mikroporösem PP war die bei längerer Anwendungsdauer entstehende Plasmaleckage. PMP-Membranoxygenatoren haben sich deswegen gegenüber PP-Membranoxygenatoren durchgesetzt. Hier wurde bisher nicht von einer relevanten Plasmaleckage berichtet. Außerdem ist die Oberfläche des PMP deutlich glatter und homogener, was eine höhere Biokompatibilität und eine geringere Schädigung der Blutbestandteile bedingt. Besonders in der Langzeitanwendung sind PMP-MO den PP-MO überlegen [32].

1.4.1.3 Funktion der Membranoxygenatoren

Membranoxygenatoren reichern das Patientenblut mit Sauerstoff an, reduzieren den CO₂-Gehalt und können zusätzlich zur Temperaturregulation eingesetzt werden. Die maximale Sauerstoffanreicherungs-Kapazität wird über die MO-Oberfläche und die Durchmischung des Blutes vor dem Durchtritt durch den MO beeinflusst und beschreibt, wie viel Blut-Volumen mit niedrigem O₂-Gehalt (75 % O₂-Sättigung) in einer Minute mit Sauerstoff angereichert werden kann (zu 95 % O₂-Sättigung). Der dazu benötigte Blutfluss wird als „Rated Flow“ bezeichnet [7]. Das Blut wird durch den MO geleitet, wobei es die feinen Hohlfasern des MO umfließt. Die Hohlfasern werden von einem Spülgas (Sweep Flow) durchströmt. Aufgrund der Partialdruckunterschiede zwischen Patientenblut und Sweep Flow diffundieren Kohlenstoffdioxid und Sauerstoff durch die Oberfläche der Hohlfasern. Hohe venöse Kohlenstoffdioxidpartialdrücke im Blut und nur ein geringer Anteil an CO₂ im Sweep Flow erlauben eine Wanderung des CO₂ aus dem Blut ins Spülgas. Der Sauerstofftransfer beruht auf dem umgekehrten Prinzip.

1.4.2 Gründe für einen Wechsel des Membranoxygenators

Obwohl die Erfahrung in der ECMO-Therapie stetig steigt, die Therapie laufend weiterentwickelt und auch das Antikoagulationsmanagement für jeden Patienten individuell angepasst wird, besteht nach wie vor das Problem der Blut- und Fremdoberflächeninteraktion mit konsekutiver Gerinnungsaktivierung im künstlichen Kreislauf. Eine Thrombusformation im ECMO Kreislauf stellt eine große Bedrohung für den Patienten und die Funktionstüchtigkeit

des MO dar und zieht einen Wechsel oder Ausbau des MO nach sich [33]. Größere Gerinnsel können zu einem Funktionsverlust des MO, zu einer Verbrauchskoagulopathie oder auch zu patientenseitigen bzw. systemischen Embolien führen [2].

Technische Komplikationen treten laut Lubnow et al. in 30 % aller ECMO-Therapien auf [33]. 45 % aller bei Lubnow et al. berichteten Systemwechsel mussten aufgrund eines bevorstehenden Ausfalls des Systems akut durchgeführt werden. Die am weitesten verbreitete technische Komplikation der ECMO Therapie war die Thrombusformation [8,33]. Komplikationen wie Pumpenkopfthrombose (PHT) und akute Oxygenatorthrombose (AOT) waren für 35 % aller Systemwechsel verantwortlich. Jede zweite akute Thrombusbildung, sei es AOT oder PHT, war vorhersehbar. Thromben im System hatten laut anderen Quellen eine Inzidenz von 3,2-22 % [33–35]. Die PHT wurde klinisch durch einen 10-fach erhöhten freien Hämoglobin-Spiegel (fHb) festgestellt. Nach dem Wechsel des Membranoxygenators war das freie Hämoglobin um das 6-fache vermindert ($p \leq 0,001$) [33].

Bei der AOT bemerkte man einen Anstieg des Quotienten aus der Druckdifferenz und dem Blutfluss des MO um das 2,6-fache ($p \leq 0,001$). Nach dem Wechsel des MO normalisierte sich dieser Quotient wieder. Nur bei Patienten mit einer Oxygenator-Thrombose wurde eine deutliche Veränderung dieses Quotienten beobachtet [33].

Erhöhte D-Dimere, eine konstant sinkende Thrombozytenzahl und ein reduziertes Gasaustauschvermögen des MO können ebenfalls Hinweise auf eine auftretende AOT sein [33]. Hier wurde das Risiko für eine Oxygenator-Thrombose mit 10-16 % abhängig vom Typ des ECMO-Kreislaufes und vom Alter des Patienten angegeben [31].

Ein akuter Systemwechsel aufgrund eines mechanischen Fehlers wird nötig, sobald es technische Probleme mit einem Bestandteil des ECMO-Kreislaufes gibt.

Hier sind Perforationen der Kanülen sowie Undichtigkeiten am MO, der Pumpe oder deren Verbinder beschrieben. Weiterhin können Unwuchten mit resultierenden Vibrationen am Pumpenrad entstehen. Ein elektrischer Ausfall der Pumpe kann durch vorübergehenden Handbetrieb mit einer Kurbel kompensiert werden, zieht allerdings ebenfalls einen Systemwechsel nach sich. Nur 10 % aller Systemwechsel waren eine Folge von Komplikationen dieser Art, welche jedoch nicht vorhersehbar waren [33]. Grundsätzlich wurde die Inzidenz eines mechanischen Pumpenfehlers mit 4,7-20 % und die eines Oxygenatorversagens mit 18-21 % angegeben [8,33–35].

Die restlichen 55 % aller Systemwechsel konnten aufgrund täglicher klinischer Überwachung des Gasaustausches, der Druckdifferenz, der Blutgerinnung und der Hämolyse weitestgehend vorhergesehen werden [33].

Die Infektion des gesamten ECMO-Kreislaufes stellte eine seltene Komplikation dar. Lubnow et al. berichten bei wenigen Patienten von einer Infektion des Kreislaufes mit Enterokokken und in einem speziellen Fall nach einer Landouzy Sepsis durch Mykobakterien. Angestiegene Entzündungsparameter wie Leukozytenanzahl und CRP können bei einer langen ECMO-Unterstützungsdauer auf eine Infektion des ECMO Kreislaufes hinweisen [33]. Die Entstehung einer unerklärlichen Blutungsneigung kann ebenfalls auf eine Infektion des Kreislaufs hinweisen; hier sollte ein elektiver Systemwechsel in Betracht gezogen werden. Auch beim Nachweis positiver Blutkulturen an ECMO sollte ein zeitnahe Systemwechsel in Erwägung gezogen werden [33].

Die Überwachung des Gasaustausches, der Blutgerinnung incl. Hämolyse sowie der Druckdifferenzen gibt Aufschluss über eine fortschreitende Thrombusbildung und eine eingeschränkte Funktionstüchtigkeit des MO. Die verminderte Leistungsfähigkeit des Oxygenators infolge von Thromben wird durch einen steigenden $p\text{CO}_2$, einen sinkenden $p\text{O}_2$ nach dem MO und einen allgemein höheren notwendigen Gasfluss durch den MO angezeigt. Konsekutiv muss häufig die Aggressivität der Beatmung (Beatmungsdruck (PIP), Tidalvolumen (VT), Minutenvolumen (AMV), inspiratorische Sauerstofffraktion (FiO_2)) gesteigert werden. Laborchemisch imponieren steigende D-Dimer-Level, erniedrigte Fibrinogenlevel und gelegentlich ein erhöhtes freies Hämoglobin [33].

Neben anderen Störungen der Blutgerinnung können auch Zustände mit gesteigerter Fibrinolyse auftreten. Diesbezüglich unterscheidet man eine allgemeine hyperfibrinolytische Blutgerinnungsstörung und eine lokale Fibrinolyse im MO aufgrund der fortschreitenden Thrombosierung. Beide gehen mit einer nicht signifikanten Abnahme der Thrombozyten einher. Patienten ohne anstehenden Systemwechsel zeigten diese Änderung der Parameter nicht. Außerdem wurde von einer Normalisierung der Werte und einer Reduzierung der Blutungstendenz nach Systemwechsel berichtet [33]. Bei der allgemeinen Hyperfibrinolyse sank der Fibrinogen Spiegel signifikant unter den Sollwert von 200 mg/dL, wobei die D-Dimer-Level anstiegen. Die Gasaustauschfähigkeit des Oxygenators war kaum beeinträchtigt [33].

Die lokale fibrinolytische Blutgerinnungsstörung ging mit einem signifikanten Anstieg der D-Dimere einher, wobei die Fibrinogen-Level unverändert blieben. 40 % der betroffenen Patienten wiesen eine Blutungstendenz auf. Bei manchen wurde von einer Verschlechterung der Gasaustauschfähigkeit des MO berichtet. Ein Wechsel des MO sorgte hier ebenfalls für eine Normalisierung der Parameter und für eine Verbesserung des Gastransfers. Abbildung 3 zeigt eine Einteilung der technischen Komplikationen eines ECMO-Systems. Abbildung 4 beschreibt Zusammenhänge, welche für die jeweilige technische Komplikation zutreffen können.

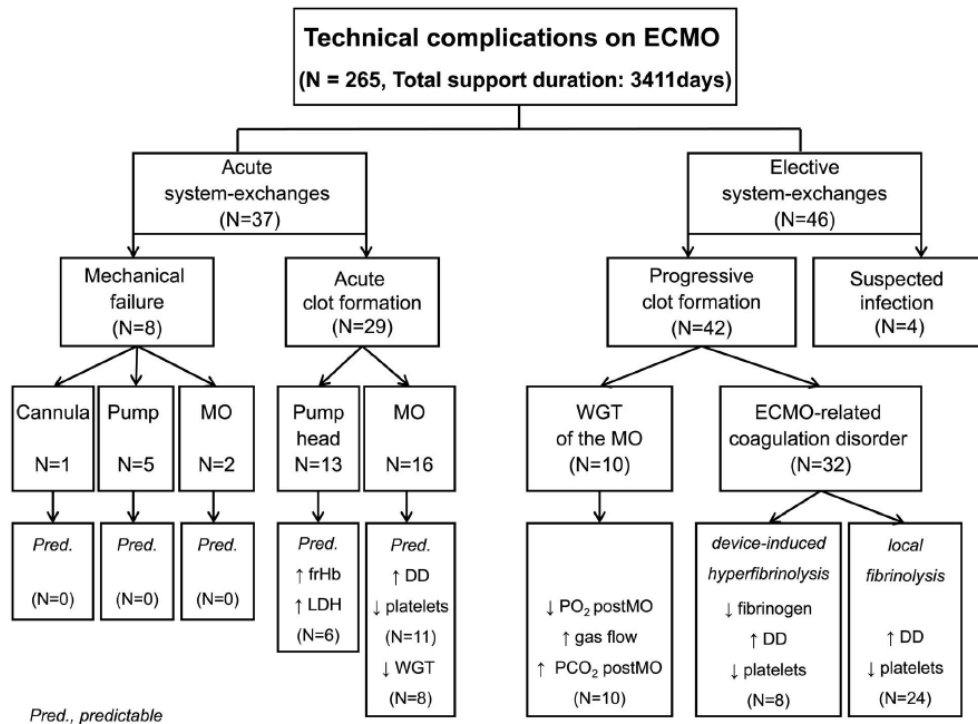


Abbildung 3 Technische Komplikationen der ECMO [33].

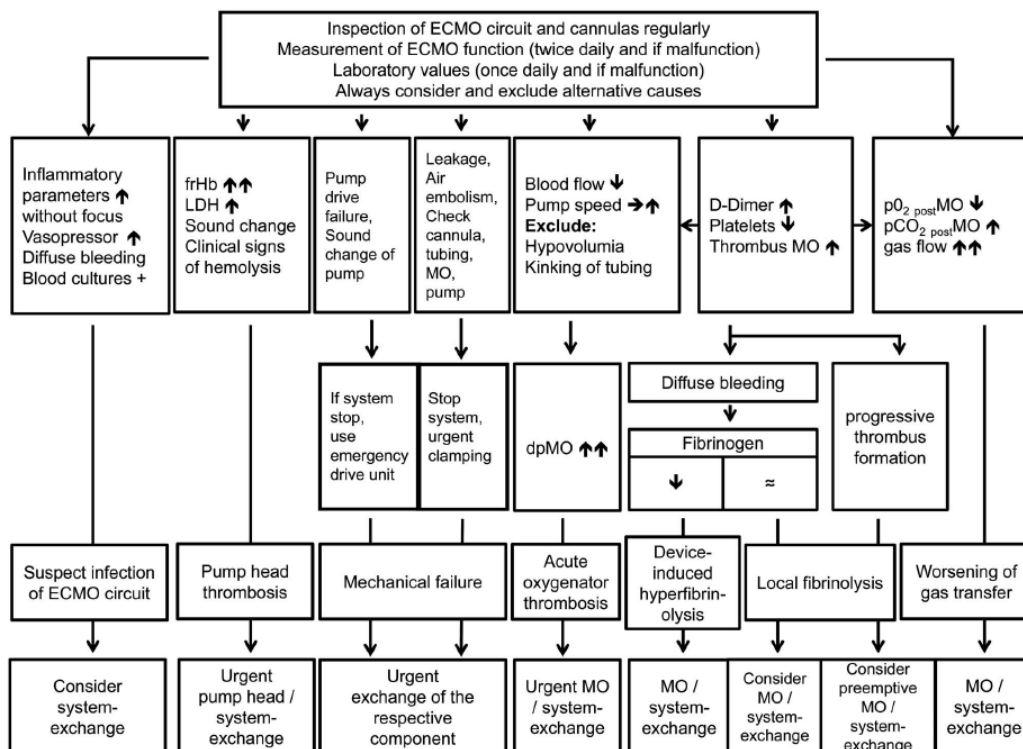


Abbildung 4 Flowchart zur Detektion von technischen Komplikationen [33].

1.4.3 Einflüsse der ECMO-Therapie auf die Blutgerinnung

In einem ECMO-Kreislauf wird das Blut systembedingt einer relativ großen, körperfremden Oberfläche ausgesetzt, wobei zwischen biopassiv und bioaktiv beschichteten Oberflächen

unterschieden werden kann [36]. Meist bestehen diese extrakorporalen Oberflächen aus Polyethylen, Polymethylen oder Silikonen. Trotz aktuell intensiver Forschungsprojekte stellt die Interaktion des Blutes mit der Fremdoberfläche im ECMO-Kreislauf weiter ein zentrales Problem der ECMO dar. Durch Exposition des Blutes gegenüber künstlichen Oberflächen und systembedingt erhöhten Scherkräften kommt es einerseits zur Aktivierung der Blutgerinnung und Thrombusbildung im System, andererseits zu erhöhter Blutungsneigung. Scherkräfte entstehen hauptsächlich durch die Pumpe und den Aufprall der Blutbestandteile auf den Oxygenator. Bereits vor 30 Jahren wurde von Vroman et al. gezeigt, dass wenige Minuten nach Einbringen von Biomaterialien ins Blut Fibrinogen anhaftet und eine dünne Schicht bildet, woran sich weitere Proteine anlagern können und die Blutgerinnung fördern [31,37]. An diese Fibrinogenschicht heften sich Blutgerinnungsfaktoren wie hochmolekulares Kininogen (HMWK) und Faktor XII an. Auch High-Density-Lipoproteins (HDL), Albumin, IgG und Komplementfaktor C3 lagern sich an. Durch diesen erworbenen Proteinfilm können Zellen wie Thrombozyten und polymorphkernige Leukozyten in Wechselwirkung treten. Zytokine wie Interleukin-1b, -6, -8 und Tumornekrosefaktor (TNF- α) werden freigesetzt und führen zu einer gesteigerten Immunantwort und zu einer weiteren Anheftung solcher Zellen [31,38].

Dies und die Aktivierung des Komplementsystems ermöglicht es den Thrombozyten und Leukozyten sich an der Oxygenator-Oberfläche anzuheften und Thrombin zu bilden. Eine Regulation dieser Aktivierung, wie sie beim Kontakt mit dem Endothel erfolgt, findet dabei nicht statt. Diese somit entstehende überschießende Entzündungsreaktion kann unter anderem zum Kapillarlecksyndrom führen, welches auch als Begleitkomplikation der ECMO-Therapie beschrieben wird [31,38,39]. In diesem Zusammenhang konnte auch ein Anstieg weiterer Parameter des Komplementsystems wie z.B. C4d, Bp, iC3b und SC5-9b nachgewiesen werden [31,40].

Neben der humoral bedingt systemischen Entzündungsreaktion kommt es auch zu einer örtlich begrenzten zellulären Immunantwort. Verteilt über die komplette künstliche Oberfläche des ECMO-Systems wurden als Zeichen dieser Lokalreaktion polymorphkernige Leukozyten gefunden [31,41]. Ein positiver Zusammenhang zwischen Komplementaktivierung und Thrombozyten-Aktivität, Tissue-Faktor-Expriemierung, Zellwandaktivität mit gesteigerter vWF-Freisetzung und verbesserte P-Selektin-Präsentation auf sowohl Thrombozyten als auch auf Endothelien konnte ebenfalls aufgezeigt werden [31,42,43]. Außerdem erfolgte eine Leukozyten-Aktivierung innerhalb weniger Stunden nach Anwendung einer ECMO-Therapie [31].

Es wird davon ausgegangen, dass die Blutgerinnungskaskade bei der ECMO-Therapie im extrinsischen Weg über den Tissue Faktor, welcher Faktor VII bindet und aktiviert, angestoßen wird. Der intrinsische Weg wird über Kontakt mit künstlichen, negativ geladenen Oberflächen aktiviert [31]. Außerdem konnte gezeigt werden, dass in Zusammenhang mit fremden Oberflächen die Tissue Faktor (TF) Expression auf Monozyten für einige Stunden erhöht ist, wodurch die Gerinnung des Blutes gesteigert wird [31,44,45]. Durch eine Heparin-Beschichtung der Systemoberflächen kann diese vermehrte Expression vermindert werden [31,46]. Plötz et al. konnten bei neonatalen ECMO-Kreisläufen eine erhöhte Aktivität der intrinsischen Hämostase nachweisen [31,47]. Gleichzeitig zur Aggravierung des Thrombembolierisikos kommt es an ECMO aber auch zu einer deutlich gesteigerten Blutungswahrscheinlichkeit [31,48]. Die primäre Hämostase wird unter anderem durch eingeschränkte Thrombozyten-Funktion, erworbenes von-Willebrand-Syndrom und Verlust von Anheftungsmolekülen negativ beeinflusst. Um die Laufzeit und Funktion der ECMO-Systeme verbessern und Komplikationen vermeiden zu können, muss man also auch die hämostatischen Veränderungen besser verstehen [31]. Thrombozyten haften über die hochmolekularen von-Willebrand-Faktor-Multimere (HMWvWF) und deren Rezeptoren an der gebildeten Fibrinschicht auf den künstlichen Oberflächen des ECMO-Systems. Eine häufige Komplikation der ECMO ist eine Thrombozytopenie, welche jedoch nicht von der Dauer der ECMO abhängig ist [31,49,50]. Bereits sechs Stunden nach ECMO-Beginn kann man eine signifikant sinkende Thrombozytenzahl beobachten [51–54]. 22 % aller ECMO-Patienten weisen eine Thrombozytopenie mit $< 50 \times 10^9 /L$ auf, was sekundär häufig in einer erhöhten Transfusionsrate von Thrombozytenkonzentraten resultiert. Die Folgen davon können ein Multiorganversagen und ein schwieriges Management der Blutgerinnung sein [31,50]. Durch die Scherkräfte, welche bei der ECMO entstehen, werden Rezeptoren der verschiedensten Glykoproteine wie GPIIb und GPIIb auf den Thrombozyten zerstört, außerdem geht damit ein Verlust der HMWvWF-Multimere einher [31,55]. Die Aktivität des vWF sinkt mit der ECMO-Unterstützungszeit [31,56–58]. Bei der ECMO wird von einer geringeren Thrombozytenaggregation berichtet, was Grund für erhöhte Blutungsneigungen sein kann [31,55,59–62]. Ein erworbenes von-Willebrand-Syndrom geht mit erhöhten Blutungen im Respirationstrakt, auf Schleimhäuten und Kanülierungsstellen einher. Dieses wird durch den Verlust der HMWvWF-Multimere bzw. durch die sinkende Aktivität/Antigen-Ratio nachgewiesen [31,62]. Auf der einen Seite kommt es zwar durch die hohe Pulsatilität zu einer erhöhten Freisetzung der hochmolekularen vWF-Bestandteile, allerdings bedingen die Scherkräfte innerhalb der ECMO ein verstärktes „uncoiling“ der hochmolekularen vWF-

Bestandteile und einen konsekutiv gesteigerten Abbau durch das Enzym ADAMTS-13 [31,63]. Durch die Beendigung der ECMO-Unterstützung normalisieren sich die von-Willebrand-Faktor-Werte nach 24 h wieder vollständig [31,61].

Eine Hämolyse, also die Zerstörung der Erythrozyten, wird bei 67 % der ECMO-Patienten beobachtet; hieraus resultieren erhöhte freie Hämoglobinwerte [31,64]. Ein größerer Transfusionsbedarf steht in Zusammenhang mit erhöhten Hämolysewerten [31]. Werte über 50 mg/dL beim freien Hämoglobin nach bereits 24h korrelieren mit einer erhöhten Sterblichkeit an ECMO [31,65]. Pathophysiologisch ausgedrückt: Freies Hämoglobin bindet NO, sorgt für eine gesteigerte Reaktivität und Adhäsion der Thrombozyten und führt zu einer Vasokonstriktion [31,66].

Zusammengefasst kann man sagen, dass klinisch an ECMO sowohl eine Aktivierung wie auch eine Kompromittierung des Gerinnungssystems beobachtet werden, wobei meist die Blutungsneigung überwiegt. Schwierig ist auch vorherzusagen, bei welchen Patienten Blutung oder Thrombosierung überwiegt.

In Tabelle 2 werden klinische Manifestationen der Gerinnungsaffektion an ECMO nach [31] dargestellt.

	Klinische Manifestation	Potentielle Ursachen
Thrombosen	<ul style="list-style-type: none"> • Tiefe Venenthrombosen • Lungenembolien • Oxygenatorthrombosen • Thrombosen kleiner Gefäße 	<ul style="list-style-type: none"> • Erhöhte Gerinnungsfaktorspiegel • Aktivierung des Kontaktaktivierungssystems • Hämolyse und freies Hämoglobin • Gefäßverletzung an den Kanülierungsstellen • Mikrothrombusbildung • Zirkulierende Mikropartikel • Bereits existierende systemische Entzündung
Hämorrhagien	<ul style="list-style-type: none"> • Anschluss- und Operationsgebiet • Lunge und obere Luftwege • Intrakraniell • Abdominal 	<ul style="list-style-type: none"> • Von-Willebrand-Faktor Dysfunktion • Gesteigerte Fibrinolyse • Thrombozytopenie • Thrombozyten-Dysfunktion • Abnahme von Gerinnungsfaktoren (wie z.B. Fibrinogen) • Systemische Gerinnungshemmung
Entzündungsreaktion	<ul style="list-style-type: none"> • Systemisches inflammatorisches Response-Syndrom (SIRS) • Kapillarlecksyndrom 	<ul style="list-style-type: none"> • Komplementaktivierung • Neutrophilen- und Monozyten-Aktivierung • Aktivierung des Kontaktaktivierungssystem

Tabelle 2 Einfluss der ECMO-Therapie auf die Blutgerinnung nach [31].

1.5 Maßnahmen und Forschung zur Laufzeitverbesserung des Systems

Heutzutage sind eigentlich alle Oberflächen-Komponenten eines ECMO-Systems bioaktiv oder biopassiv beschichtet. Bioaktiv bedeutet hierbei, dass mind. eine Substanz, die Teile des humanen Gerinnungssystems aktiv inhibiert, inkludiert ist, biopassiv dem gegenüber, dass

mind. eine Komponente eingeschlossen ist, die die hydrophilen bzw. hydrophoben Eigenschaften der Oberfläche verändert. Konsekutiv kommt es zu einer verringerten Aktivierung der Gerinnungskaskade, von Thrombozyten und von Leukozyten [31,67]. Außerdem sind durch diese Beschichtungen geringere Mengen an systemischen gerinnungshemmenden Medikamenten notwendig [68]. In der Regel werden zur Antikoagulation unfractioniertes Heparin oder niedermolekulare Heparine verwendet. Bei nachgewiesener Heparinunverträglichkeit bzw. bei Patienten mit einer Heparin induzierten Thrombozytopenie (HIT) kommen direkte Thrombininhibitoren wie Argatroban oder Bivalirudin zum Einsatz [31,69,70].

Im Moment werden in der Forschung verschiedenste neue Beschichtungslösungen wie z.B. Stickstoffmonooxid-freisetzende, oder auch abperlende und endothelialisierte Oberflächen untersucht, um die Biokompatibilität der ECMO-Systeme zu verbessern. Außerdem wird an Systemen geforscht, welche die zellulären Bestandteile wie zum Beispiel Thrombozyten an Oxygenator und Pumpe vorbeileiten, um Scherkräfte und Kontakt mit den künstlichen Oberflächen zu reduzieren. Dies wird in der Literatur als „Microfluidic Cell Sorting“ bezeichnet [71].

1.6 Zusammenfassende Problemschilderung

Wie man aus der obigen Beschreibung schließen kann, entwickelt sich die Technik der ECMO-Therapie inklusive der hierfür verwendeten Materialien stetig weiter. Dennoch bleibt die Therapie invasiv und komplikationsbehaftet, sowohl auf Seiten des Patienten als auch auf Seiten des ECMO-Kreislaufs. Der Kontakt des Blutes mit der künstlichen Fremdoberfläche des ECMO-Kreislaufs, die unphysiologischen Scherkräfte sowie die daraus resultierende Inflamationsreaktion stellen die größte Herausforderung hinsichtlich der Blutgerinnungsstörungen dar.

Auch verschiedenste präexistente Komorbiditäten des Patienten, damit einhergehende Veränderungen der einzelnen Organsysteme und der insgesamt kritisch kranke Zustand der Patienten sorgen für unterschiedlichste Probleme während der ECMO-Behandlung. Aufgrund vieler verschiedener möglicher Komplikation und Kombinationen dieser Probleme ist es oft schwierig den Grund für das Versagen des Systems zu erfassen. Technische Komplikation des Systems gibt es ebenfalls und hier wiederum betreffen manche den Membranoxygenator, sodass in der Folge ein Wechsel zu erfolgen hat. In diesem Kontext wird zwischen akuten und elektiven Gründen unterschieden. Elektive Wechsel und die unterschiedliche

Entscheidungsfindung verschiedener Ärzte und Behandler bergen ebenfalls Probleme der retrospektiven Auswertung.

Aufgrund der Komplexität der Therapie und des menschlichen Organismus an sich ist es im Moment nicht möglich ECMO-Systeme oder MO herzustellen, welche keine relevanten Interaktionen hervorrufen. Es gibt noch keine Oberflächen bzw. Systeme, durch welche die Probleme der ECMO-Therapie gänzlich vermieden werden können. Ebenfalls ist es nicht möglich die Laufzeit eines ECMO-Systems oder eines MOs vorherzusagen.

1.7 Hypothese

Aufgrund der steigenden Fallzahlen der ECMO-Therapie sowie der zunehmenden Transparenz im Gesundheitswesen wird es für Kliniken oder ECMO -Zentren immer wichtiger wirtschaftlich und zugleich komplikationsarm zu agieren. Ein Wechsel des Membranoxygenators bzw. auftretende Komplikationen stellen aber ein großes gesundheitliches, oft sogar lebensbedrohendes Risiko für den Patienten und sein Outcome dar [33,72]. Periprozedural kann es u.a. zu starken Blutverlusten, thromboembolischen Ereignissen und mikrobiellen Kontaminationen kommen. Außerdem geht mit einem Wechsel des MO ein großer arbeitstechnischer und finanzieller Aufwand für die Kliniken und Kostenträger einher. Ein vorhersagbares Wechselintervall bzw. eine vorhersagbare Haltbarkeit des MO bezogen auf jeden individuellen Patienten hätte daher große Vorteile. Ein Ziel für die Zukunft könnte also sein, anhand spezieller Parameter oder anhand der Kombination aus verschiedenen Faktoren die Haltbarkeit des jeweiligen MO in der notwendigen Therapievariante zu errechnen bzw. vorherzusagen. Außerdem wäre es interessant die Haltbarkeit der MO durch positive Beeinflussung bestimmter Parameter verlängern zu können, ohne natürlich das Outcome der Patienten negativ zu beeinflussen. In dieser Arbeit sollen nun verschiedenste Parameter auf deren Auswirkung auf die Haltbarkeit des MO untersucht werden. Dabei wird zwischen den beiden Therapievarianten VA und VV ECMO unterschieden.

Es soll erarbeitet werden, ob es patienten- oder behandlungsassoziierte Parameter gibt, welche Rückschlüsse auf die Laufzeit des MO eines ECMO-Systems geben können. Die Beeinflussung der Laufzeit des MO wird im Folgenden oft auch als Einfluss auf den Wartungszyklus des MO bezeichnet und ist als äquivalent anzusehen.

2 Material und Methoden

2.1 Durchführung der Studie (Studiendesign)

In dieser retrospektiven, monozentrischen Studie wurden alle Patienten erfasst, welche am Universitätsklinikum Regensburg (UKR) im Zeitraum von 2010 bis 2019 einer ECMO-Therapie zugeführt wurden. Es wurden sowohl die VA ECMO- als auch VV ECMO-Therapie in diese Studie miteinbezogen, wobei jedes Verfahren für sich hinsichtlich Parameter mit Einfluss auf den Wartungszyklus untersucht werden sollte. Alle Daten wurden pseudonymisiert und einer Identifikationsnummer (DB-Nr.) zugeordnet. Die Behandlung der Patienten wurde *lege artis*, also ohne von der üblichen Behandlung abzuweichen, und mit zugelassen Medizinprodukten durchgeführt. Eine positive Bewertung durch die Ethikkommission (16-101-0322) ist im Vorfeld erfolgt. Bei allen Patienten wurden durch das Klinikpersonal patientenspezifische und behandlungsassoziierte Parameter dokumentiert, was dieser Arbeit und der vorhergehenden Auswertung durch Matthias Meier (MM), einem Computational Science Studenten, als Grundlage diente.

Als erstes wurden in dieser Studie Informationen über das gesamte Patientenkollektiv und Unterschiede bezüglich der Parameter zwischen der Gruppe der Patienten ohne und mit MO-Wechsel analysiert (Tabelle 4).

Weiterhin wurden den Ergebnissen der multivariaten Analyse (Analyse 1) von MM die Ergebnisse der eigenen beiden univariaten Auswertungen (Analyse 2 und 3) gegenübergestellt. Allen 3 Analysen sind verschiedene Filterungen/Bereinigungen der Daten vorangegangen, wodurch eine unterschiedliche Anzahl untersuchter Membranoxygenatoren entstand. Die Filterung der Daten wird in den entsprechenden Kapiteln genauer erläutert. Gemeinsame Parameter aller drei Auswertungen mit Korrelation zum Wartungszyklus wurden als die endgültigen Ergebnisse dieser Arbeit angesehen und diskutiert.

Zusätzlich wurde eine retrospektive Überprüfung des Berechnungsalgorithmus von MM an Patienten, welche in den Jahren 2020/2021 am UKR mit ECMO behandelt wurden, durchgeführt. Somit wurden der Berechnungsalgorithmus und die vorhergesagten Parameter mit Einfluss auf die Laufzeit des MOs aus dem Patientengut der Jahre 2010-2019 an Patienten der Jahre 2020/2021 überprüft. Hier wurden mehrere Patientenfälle anhand der Modelle für VA oder VV miteinander verglichen und mithilfe berechneter Scores in eine Reihenfolge gebracht, in welcher die MO laut MMs Formel das höchste Ausfallrisiko haben sollten. Nach den erfolgten Behandlungen wurde die berechnete Wechselreihenfolge mit der tatsächlichen verglichen und somit der Algorithmus auf seine Richtigkeit überprüft. Der Algorithmus konnte nur Laufzeiten unterschiedlicher Membranoxygenatoren miteinander vergleichen; er lieferte

jedoch keine Laufzeitangabe. Die Übersicht über das Studiendesign wird im Flowchart (Abbildung 5) zur Studienübersicht dargestellt.

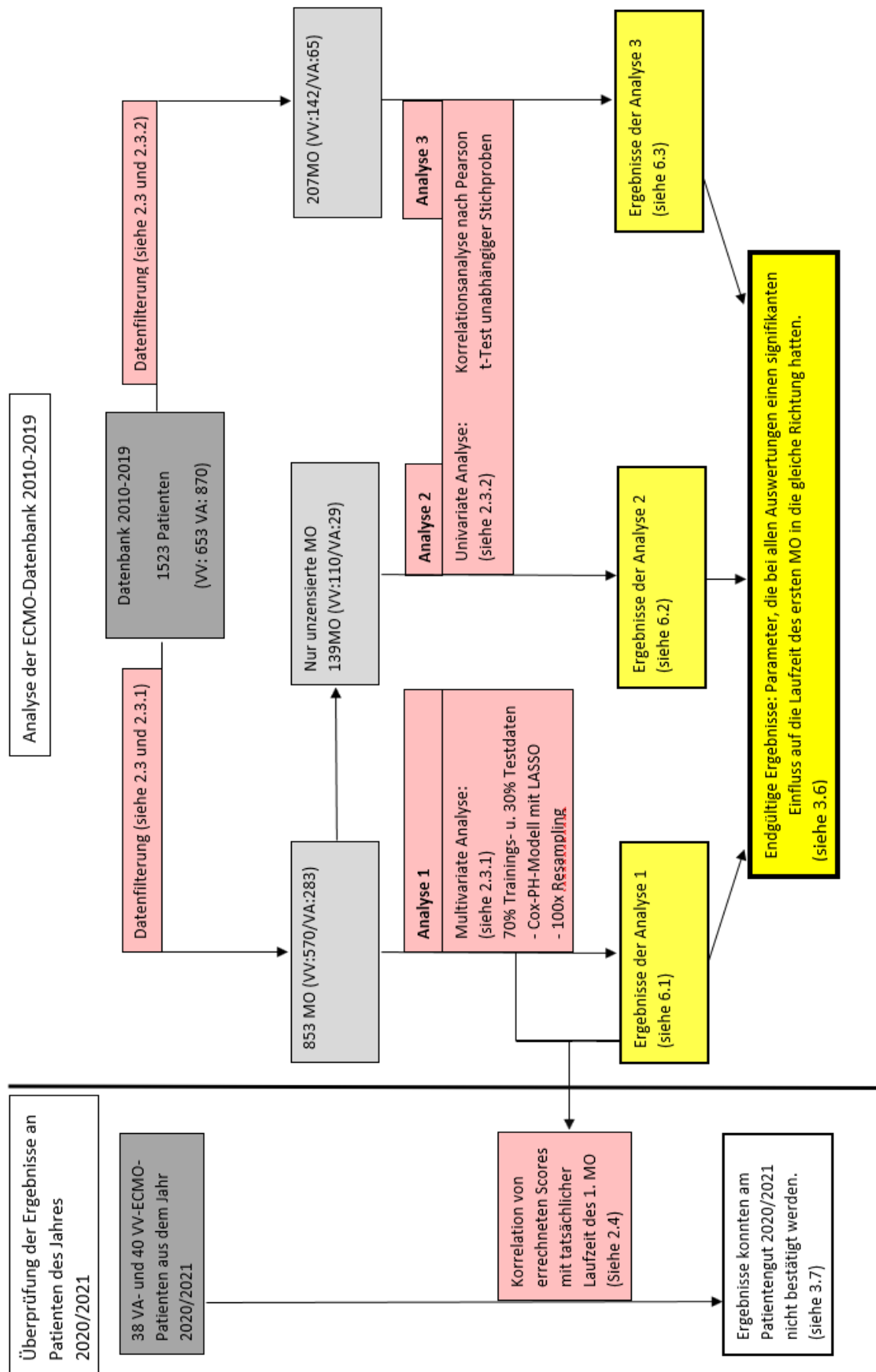


Abbildung 5 Flowchart zur Darstellung des Studiendesigns. Patientenkollektiv (dunkelgrau), Patienten nach entsprechender Filterung (hellgrau), Aktionen (rot), Ergebnisse (gelb).

2.2 Behandlungsprozedur

Zu Beginn jeder Behandlung wurden alle medizinisch relevanten Daten der Patienten durch eine ausführliche Anamnese erfasst und dokumentiert. Die Patienten wurden konsekutiv nach dem Grund der Erkrankung in 5 Klassen (0-4) unterteilt: Die Klassifikation 0 ist eine VA-spezifische Klassifikation (VA: 853; VV: 1), wobei die Klassifikationen 1 (= Primäres Lungenversagen durch Bakterien, Viren, Pilze oder Aspiration), 2 (= Sepsis mit sekundärem Lungenversagen), 3 (= Trauma mit ARDS) und 4 (= Andere Pathologien wie Lungenfibrose, Lungenembolie, Lungenhochdruck, Bronchiektasie, Blutungen in der Lunge und Verletzungen der Trachea) VV-spezifische sind. Auch ein auftretendes Organversagen und andere Therapien wie ein Nierenersatzverfahren wurden dokumentiert.

Alle Patienten wurden auf mehreren Stationen im Uniklinikum Regensburg durch verschiedene Ärzte und Kardiotechniker behandelt. Trotz der Existenz einer stationsübergreifenden Therapierichtlinie lag unter Umständen eine Varianz zwischen den Ärzten in Bezug auf Entscheidungsfindung und Ausführung weiterer Therapiemaßnahmen vor. Bei einer VV ECMO wurde nach Beginn der Therapie auf eine ultraprotektive Beatmungsform ($\text{FiO}_2 < 60\%$, Spitzenbeatmungsdruck $< 26\text{-}28\text{ cmH}_2\text{O}$ und einen positiv endexpiratorischen Druck (PEEP) von $> 10\text{ cmH}_2\text{O}$) umgestellt [33,73]. Die Kanülenart und -größe wurde vom behandelnden Arzt mit Hilfe der Sonographie und durch Beurteilung von Konstitution, Geschlecht und Gefäßstatus abgeschätzt. Der benötigte Blutfluss durch die Kanülen wurde als weiteres Kriterium herangezogen [74]. Bei der Kanülierung wurde gemäß ELSO Guidelines 2017 ein Bolus unfraktioniertes Heparin von 50-100 U/kgKG gegeben [7,75]. Die Kanülierung erfolgte fast ausschließlich direkt in Seldinger Technik durch perkutane Punktion der Gefäße, in Einzelfällen auch über eine bereits liegende Schleuse oder über eine intraaortale Ballonpumpe (IABP). Vor dem Einbau der ECMO wurde bei jedem Patienten Blut abgenommen und eine Blutgasanalyse durchgeführt. Zwei Stunden nach dem Einbau und ab dann mindestens zweimal täglich wurde eine Blutgasanalyse vor dem Oxygenator, nach dem Oxygenator und in der Peripherie erhoben. Das Gleiche wurde 1h vor und zum Ende der ECMO gemessen. Eine Beatmung der VV-Patienten kurzzeitig mit 100 % O_2 und anschließender BGA gab Aufschluss über die Gastransferleistung der nativen Lunge. In täglichen Laborkontrollen des Patientenblutes wurde der Therapieerfolg überwacht und notiert. Hierbei wurde das System täglich visuell und anhand verschiedener Parameter wie der Druckdifferenz (dpMO) vor und nach dem MO und der Gastransferkapazität überprüft. Um eine periphere pulsoxymetrische Sauerstoffsättigung von $> 90\%$ zu erhalten, wurden der Blutfluss durch die ECMO, der FiO_2 und der PEEP aufeinander abgestimmt und feinjustiert. Mit Änderungen am Sweep Gas Flow

(Gasfluss durch den Oxygenator), dem Tidalvolumen und der Atemfrequenz wurde der CO₂-Partialdruck und somit auch der pH des Blutes bestimmt. Bei der VV ECMO wurde das Sweep Gas mit 100 % Sauerstoff angereichert, um einen maximalen Sauerstofftransfer zu gewährleisten, bei der VA ECMO wurde es um die 60 % gehalten, um einer Sauerstoffintoxikation vorzubeugen. Nach dem Oxygenator wurde ein Sauerstoffpartialdruck (pO₂) von 180-200 mmHg (VA) oder 400-500 mmHg (VV) anvisiert. Der CO₂ Partialdruck sollte bei etwa 30-35 mmHg liegen. In der Peripherie wurde ein pO₂ von 80-100 mmHg und ein pCO₂ von 35-40 mmHg angestrebt. Der Hämoglobinwert musste größer gleich 8-9 g/dL und die Thrombozytenzahl > 20 /nL gehalten werden [33,75]. Bei Blutungsereignissen erfolgte die Therapie nach Point-of-care Analysen mittels Thrombelastometrie Komponenten-basiert bzw. ggf. mit Fresh Frozen Plasma. Die systemische Antikoagulation wurde nach Kanülierung entweder mit unfraktioniertem Heparin (UFH), niedermolekularem Heparin (NMH) oder Argatroban gewährleistet. Eine aktivierte Thromboplastinzeit (aPTT) von 50-60 s wurde eingehalten und bei Blutungsereignissen die Antikoagulation reduziert oder gestoppt [75]. Bei einer Heparin-induzierten Thrombozytopenie (HIT; n= 13) wurde Heparin abgesetzt und auf eine alternative Antikoagulation umgestellt. Die weitere Medikation und Sedierung der Patienten war individuell auf den Zustand der Patienten abgestimmt.

2.3 Aufarbeitung, Filterung und Bereinigung der Datenbank

Zu Beginn der Arbeit wurden die Daten aufgearbeitet, gefiltert und bereinigt. Dies wurde auf Basis mehrerer Meetings mit den behandelnden Ärzten und Kardiotechnikern nach klinischen Gesichtspunkten ausgeführt. Aus der ECMO-Datenbank des Uniklinikums Regensburg wurden patientenbezogene Parameter inklusive deren Laborwerte zur Auswertung herangezogen. Patienten, bei denen die ECMO im Zeitraum 01.01.2010 - 31.12.2019 begonnen wurde, wurden in die Studie eingeschlossen. Alle unter ECMO-Therapie reanimierten Patienten wiederum wurden aus dieser Studie ausgeschlossen. VA-Patienten und VV-Patienten wurden getrennt voneinander betrachtet und analysiert. Es wurde nur der jeweils 1. MO der Patienten auf Parameter mit Einfluss auf die Laufzeit bis zum ersten Systemwechsel untersucht. Nur Patienten, die mindestens einen Tag an ECMO waren, wurden zur Analyse herangezogen. Patienten mit Wechsel des ECMO-Modus (z.B. Wechsel von VA- zu VA-V) wurden in die Therapievariante eingestuft, mit welcher primär begonnen wurde.

In der multivariaten Analyse von Matthias Meier wurden sowohl zensierte als auch unzensierte MO verwendet; in den beiden univariaten Auswertungen wurden nur unzensierte MO verwendet. Eine unzensierte Laufzeit des MO war definitiv bestimmbar und hatte als

Wechselgrund eine der folgenden technischen Komplikationen: Eingeschränkter Gastransfer des MO, Druckanstieg im MO, akute Oxygenator Thrombose (AOT), Thromben Abströmseite/ Anströmseite des MO, ECMO-Stopp wegen einer Systemthrombose, Plasmaleck im MO und Fibrinanlagerung im MO. Andere technische Komplikationen bzw. ein Versterben des Patienten wiesen auf einen Wechsel hin, welcher nicht durch eine eingeschränkte Leistungsfähigkeit des MO hervorgerufen wurde (= zensierte Laufzeit des MO).

Laborparameter, welche vor ECMO-Beginn gemessen wurden, sind mit einem (prä) vor dem jeweiligen Wert gekennzeichnet. Parametern, welche am 1. Tag an ECMO gemessen wurden, steht ein (1d) voran. Für Adrenalin und Noradrenalin wurden auf das Körpergewicht normierte Werte verwendet und als Adrenalin_{norm} und Noradrenalin_{norm} bezeichnet.

2.3.1 Multivariate Regressionsanalyse von Matthias Meier (MM) (Analyse 1)

Nachgehend ist die Vorgehensweise von Matthias Meier für seine multivariate Analyse inklusive seiner zusätzlichen Filterung dargestellt. Ein Ziel seiner Auswertung war möglichst wenige, dafür aber besonders zutreffende Parameter mit Einfluss auf den Wartungszyklus herauszufinden. Die vorgenommene Filterung war sehr aufwendig und speziell. Im Folgenden werden die wichtigsten Punkte der Filterung dargestellt. Für die Auswertung von MM wurden Laborparameter vor ECMO-Beginn (prä-Werte) und die Änderungsrate des jeweiligen Parameters (1-Tageswert abzüglich Präwert) herangezogen. 2h-Werte und 1-Tageswerte (1d-Werte) für sich wurden nicht zur Auswertung herangezogen. Bei Transfusion von Erythrozytenkonzentraten (EK), Thrombozytenkonzentraten (TK) und Fresh Frozen Plasma (FFP) wurde die Summe der benötigten Transfusionen dividiert durch die normierte Anzahl der Behandlungstage +1d zur Auswertung herangezogen. Dies führte rechnerisch in etwa zu Blutprodukten pro Tag, wobei durch die Addition von 1d eine Division durch Null verhindert werden konnte.

Alle folgenden Patienten wurden aus der multivariaten Analyse ausgeschlossen:

- Patienten mit folgenden MO: Nautilus, PALP, Hilite LT 800, Cardiohelp IR
- Patienten mit Pumpe HemoLung und Biomedicus
- Patienten, welche auf Station 91 lagen
- Patienten, die im Herz-Katheter-Labor (HKL), Station 91 oder in einer anderen Funktionseinheit UKR kanüliert wurden
- Patienten, welche in der Notaufnahme oder im Herz-Katheter-Labor (HKL) verstarben
- Patienten mit Antikoagulans-Wechsel auf NMH oder Fondaparinux

Bei Fehlstellen in den Daten wurden diese Fehlstellen durch plausible Werte ergänzt, welche aus der Verteilung des jeweiligen Parameters in der jeweiligen Therapievariante (VA- oder VV ECMO) ermittelt wurden. Die Verteilung der Werte wurde mit einem Kerndichteschätzer (Gaußkern, Bandbreite $nrd0$) errechnet.

Parameter mit mehr als ca. 50 % Fehlstellen wurden jedoch grundsätzlich weggelassen. Bei weniger als 50 % Fehlstellen wurden Werte eingesetzt (Kerndichteschätzer, Gaußkern, $nrd0$). Bei Patienten, die mehrere MO am ersten Tag benötigten, wurde nur der MO mit Laufzeit bis mindestens zum nächsten Tag verwendet. Somit wurde in diesen sehr wenigen Fällen nicht der 1. MO verwendet.

Die untersuchten Labor- und Behandlungsparameter waren: Summe der EK, Summe der FFP, Summe der TK, arterieller CO_2 -Gehalt (atCO_2), Basenabweichung (aBE), Atemfrequenz (AF), Albumin, alkalische Phosphatase, Alter, Atemminutenvolumen (AMV), Antikoagulation, arterieller pH-Wert (apH), Art der Kanülierung, Antithrombin III (AT III), Atemzugvolumen (AZV), Behandlungsjahr, Bilirubin, BMI, Kreatinkinase (CK), Kreatinkinase MB (CKMB), C-reaktives Protein (CRP), kontinuierliche Nierenersatztherapie (CRRT), D-Dimer, distale Perfusion, Adrenalin_{norm}, Erythrozyten, Fibrinogen, inspiratorische Sauerstofffraktion (FiO_2), freies Hämoglobin (fHb), Geschlecht, Gewicht, Glucose, Glutamat-

Oxalacetat-Transaminase (GOT), Glutamat-Pyruvat-Transaminase (GPT), Größe, Harnstoff, Hämoglobin (Hb), Nummer der Intensivstation (ICU), Interleukin-2 (IL2), Interleukin-6 (IL6), Interleukin-8 (IL8), Immunsuppression, Inflow-Gefäß, Inflow-Fr, International Normalized Ratio (INR), Kanülierungsort, Kreatinin, Laktat, Laktatdehydrogenase (LDH), Leukozyten, Lung Injury Score (LIS), mittlerer arterieller Druck (MAP), Noradrenalin_{norm}, Organversagen, Outflow-Fr, Outflow-Gefäß, Oxygenator, arterieller Kohlenstoffdioxidpartialdruck (aPaCO_2), arterieller Sauerstoffpartialdruck (aPaO_2), Procalcitonin (PCT), positiver endexpiratorischer Druck (PEEP), Atemwegsmitteldruck (Pmean), partielle Thromboplastinzeit (PTT), Pumpen, venöser Kohlenstoffdioxidpartialdruck (PvCO_2), venöser Sauerstoffpartialdruck (PvO_2), Quick, Reanimation, Drehzahl der ECMO-Pumpe (RPM), Standardbikarbonat (SBC), Sequential Organ Failure Assessment Score (SOFA-Score), Spitzendruck (P_{max}), Suprarenin_{norm}, Technische Probleme, Thrombozyten, Tumornekrosefaktor alpha ($\text{TNF-}\alpha$), Tracheotomie, Vasopressin, venöser pH-Wert (vpH), arterielle Sauerstoffsättigung (aSätt), venöse Sauerstoffsättigung (vSätt) sowie Wechsel des Antikoagulans.

Zusätzlich wurde noch ein Parameter von uns definiert und zur Auswertung herangezogen, der eine Einschätzung der Blutgerinnung zulässt, nämlich die (prä)Werte von D-Dimeren, Thrombozyten, Fibrinogen und INR.

Der Normbereich der von uns definierten physiologischen Blutgerinnung wurde verlassen, wenn 3 von 4 Werte aus Tabelle 3 außerhalb der Normgrenzen zur selben Seite ausschlugen. Somit sollte beurteilt werden, ob Patienten, welche im Normbereich lagen, einen Unterschied in der Laufzeit zu Patienten außerhalb der Norm aufwiesen.

Hämostase	Thromboserisiko	Normwert	Blutungsrisiko
<i>D-Dimere (mg/L)</i>	<10	10-20	>20
<i>Thrombozyten (1/μL)</i>	>200000	50000-200000	<50000
<i>Fibrinogen (mg/dL)</i>	>600	250-600	<250
<i>INR</i>	<1,5	1,5-2	>2

Tabelle 3 Unsere gewählte Definition der funktionierenden Blutgerinnung als Parameter für die Auswertung.

MM verwendete für seine Auswertung das Programm „R“ (R Core Team, Neuseeland) in der Version 4.0.3 (2020-10-10) mit folgenden R-Paketen: „glmnet 4.0“ „corrplot 0.8“ für die Korrelationstabellen, „survival 3.1-12“ für die Kaplan-Meier-Kurve und „ggplot2 3.3.1“ für die restlichen grafischen Darstellungen [76]. Diese Daten wurden durch ein Cox-Proportional-Hazards Modell formalisiert und darauf ein LASSO-Algorithmus angewandt. Ein Cox-PH Modell ist in der Lage für zensierte Daten Überlebenswahrscheinlichkeiten anzugeben und wird in der Wissenschaft momentan als Standard für erste, relativ genaue Näherungen angegeben [76,77]. Der LASSO (Least Absolute Selection Shrinkage Operator) -Algorithmus findet ein lineares Modell mit möglichst geringer Anzahl an erklärenden Parametern. Mit einer Lasso Regression wurden somit nur die wichtigsten sowohl positiven als auch negativen Parameter für den Wartungszyklus des MO gesucht. Die Aussagekraft des gefundenen Modells (70 % Trainingsdaten, 30 % Testdaten) wurde durch eine über 8 Tage gemittelte C-Statistik ermittelt. Dieses Verfahren wurde 100-mal wiederholt, um das beste Modell zu erhalten. Die größten Einflüsse auf die Haltbarkeit des MO wurden für beide Therapievarianten (VA und VV) separat errechnet [76]. Für VA ECMO wurden 3 Modelle gewählt, für VV ECMO ein Modell. Korrelationstabellen, Kaplan-Meier-Kurve sowie die errechneten Parameter mit zugehöriger C-Statistik wurden für die vorliegende Arbeit aus der Auswertung von MM herangezogen.

2.3.2 Univariate Analysen (Analyse 2 und 3)

Die eigene univariate Analyse wurde zum einen am gleichen Patientengut wie MMs Analyse durchgeführt (Analyse 2). Dieser ist die Filterung durch MM (wie in Kapitel 2.3.1 beschrieben) vorangegangen. Außerdem wurde eine univariate Analyse nach vorhergehender andersartiger Filterung durchgeführt (Analyse 3).

Zur univariaten Auswertung wurden patientenbezogene und behandlungsassoziierte Parameter herangezogen. Dazu gehörten: Anzahl der Patienten, Alter, Geschlecht, BMI, erfolgreiche Entwöhnung von ECMO, Entlassung vom UKR, ECMO-Unterstützungsdauer, Laufzeit des 1. MO, MO-Modell, Klassifikation des Lungenversagens, SOFA-Score, LIS, CRRT, Hochfrequenzbeatmung (HF), Organversagen, Antikoagulation, Reanimation, Tracheotomie, Vasopressin, Immunsuppression, Gabe von Blutkonserven (EK, TK, FFP) und Mobilisierung des Patienten.

Zur Korrelationsanalyse der Blutparameter mit der Laufzeit des 1. MO wurden folgende Blutparameter herangezogen: (prä)Laktat, (1d)Laktat, (prä)Noradrenalin_{norm}, (1d)Noradrenalin_{norm}, (prä)Adrenalin_{norm}, (1d)Adrenalin_{norm}, (prä)MAP, (1d)MAP, (prä)HB, (1d)HB, (prä)FiO₂, (1d)FiO₂, (prä)AMV, (1d)AMV, (prä)AZV, (1d)AZV, (prä)PEEP, (1d)PEEP, (prä)P_{max}, (1d)P_{max}, (prä)Horowitz, (1d)Horowitz, (prä)PaO₂, (1d)PaO₂, (prä)PaCO₂, (1d)PaCO₂, (prä)PvCO₂, (prä)PvO₂, (prä)aPH, (1d)aPH, (1d)vPH, (1d)vSätt1, (prä)LDH, (1d)LDH, (prä)GOT, (1d)GOT, (prä)Bili, (1d)Bili, (prä)CRP, (1d)CRP, (prä)PCT, (prä)Quick, (1d)Quick, (prä)PTT, (1d)PTT, (prä)INR, (1d)INR, (prä)DDIMER, (1d)DDIMER, (prä)Thr, (1d)Thr, (prä)fHb, (1d)fHb, (prä)TNF- α , (1d)TNF- α , (prä)IL2, (1d)IL2, (prä)IL6, (1d)IL6, (prä)IL8, (1d)IL8, (prä)GPT, (prä)atCO₂, Änderungsrate von atO₂, Änderungsrate der arteriellen Sättigung, Änderungsrate der D-Dimere, Änderungsrate des PvO₂ und Änderungsrate des SBC. Blutprodukte wie EK, TK und FFP wurden auf 2 verschiedene Arten zur Auswertung herangezogen (Blutprodukte/Gesamtdauer bzw. Blutprodukte/Gesamtdauer x Laufzeit des 1. MO).

Für die Auswertung wurden Laborparameter vor ECMO-Beginn (prä-Werte) und Werte nach einem Tag an ECMO (1d-Wert) verwendet. Die Änderungsrate des jeweiligen Parameters (1-Tageswert abzüglich des Präwertes) wurde nur für Parameter verwendet, welche bei MMs Auswertung ein signifikantes Ergebnis darstellten.

Die Auswertung der Daten erfolgte mit Microsoft EXCEL Office 365 und SPSS Statistics 25 (IBM, USA). Zur Auswertung der EXCEL-Datei wurde mit der Filter-Funktion in Excel nach den gewünschten Parametern gefiltert. Diese Datensätze wurden dann auf SPSS übertragen und

die Auswertung wurde dann in SPSS durchgeführt. Tabellen und Darstellung wurden mit EXCEL erstellt.

Bei Parametern, bei denen die Patienten in verschiedene Kategorien eingeteilt wurden, wurden jeweils 2 Gruppen gebildet und die Mittelwerte der Laufzeit des 1. MO miteinander verglichen und auf signifikante Unterschiede zwischen den beiden Gruppen gescreent. Die zwei Gruppen wurden wie folgt gebildet: Wenn ein Parameter z.B. fünf verschiedene Ausprägungen hatte, dann wurde eine Gruppe von Patienten gebildet, die eben nur eine einzige bestimmte zu untersuchende Ausprägung des Parameters hatte; diese Gruppe wurde der zweiten Gruppe von Patienten gegenübergestellt, in der sich eben alle Patienten mit den anderen vier möglichen Ausprägungen des zu untersuchenden Parameters befanden. Also vereinfacht gesagt: Eine bestimmte Ausprägung eines Parameters bildete eine Gruppe; die anderen möglichen Ausprägungen des Parameters bildeten die andere Gruppe.

Die Signifikanz der Parameter, bei denen es möglich war einen Mittelwert zu berechnen, wurde mit einem zweiseitigen t-Test unabhängiger Stichproben berechnet. Dazu wurde durch den Levene-Test die Varianzgleichheit untersucht und die zugehörige Signifikanz bestimmt. Die bivariate Korrelation nach Pearson mit zweiseitiger Signifikanz der Blutparameter mit der Laufzeit des 1. MO wurde mit SPSS Statistics 25 unter dem Reiter „Analysieren; Korrelation“ berechnet. Dabei wurde auch gleichzeitig eine zweiseitige Signifikanz mitangegeben.

Alle anderen Berechnungen der Signifikanz wurden ebenfalls im Programm SPSS Statistics 25 durchgeführt.

2.4 Anwendung von MMs Algorithmus an Patienten aus dem Zeitraum 2020/2021 zum Vergleich verschiedener Laufzeiten von Membranoxygenatoren

Zur Überprüfung des Algorithmus für den Vergleich der Laufzeiten verschiedener MO wurden somit die 38 aktuellsten VA-Patienten-Daten und die 40 aktuellsten VV-Patienten-Daten verwendet, bei welchen alle benötigten Parameter vorhanden waren und deren Behandlung bereits abgeschlossen war. Somit wurden hier zensierte und unzensierte MO in die Überprüfung miteinbezogen. Außerdem wurden Patienten, welche die Bedingungen unserer Filterung des Patientenguts 2010-2019 nicht erfüllten, mit in die Überprüfung aufgenommen.

Es wurden also alle abgeschlossenen VV-Patienten-Datensätze von 01.12.2020 - 29.03.2021 verwendet. Bei den VA-Patienten-Datensätzen musste auf alle Patienten des Jahres 2020 zurückgegriffen werden, da hier ein deutlich geringerer Teil verwendbar war. Für die Überprüfung des Algorithmus waren deshalb bei VA-Patienten leider nur ca. 25 % (38/151) verwendbar, während bei VV-Patienten ca. 74 % (40/54) verwendbar waren.

Der Grund, warum die Behandlung abgeschlossen sein musste, war die für den Algorithmus notwendige anteilige Berechnung der Thrombozytenkonzentrate auf die Laufzeit des 1. MO. MM hatte eine geschützte Online-Seite eingerichtet, in die man Patienten und deren Parameter eintragen konnte. Die Parameter, welche bei den jeweiligen Patienten einzutragen waren, waren die signifikanten Ergebnisse seiner multivariaten Analyse. Bei VA waren es die Parameter aller drei VA-Modelle, bei VV seine Ergebnisse für VV. Kategoriale Parameter mussten angekreuzt und Labor- bzw. Beatmungswerte eingetragen werden.

Nach vollständiger Eingabe der Daten bei allen vier Modellen (ein VV-Modell und drei VA-Modelle) konnte jeweils jedem Patienten ein Score zugeordnet werden. Je niedriger der zugeteilte Score war, desto länger sollte der verwendete 1. MO laufen.

Die Scores wurden als Summe der Produkte der mit dem LASSO-Algorithmus geschätzten Gewichtungsfaktoren mit den Ausprägungen der jeweiligen Parameter berechnet.

$$(y = a + b \cdot x_1 + c \cdot x_2 + \dots)$$

Die Variablen x_1 , x_2 , ... sind die jeweiligen Parameter und die Variablen b , c , ... die Gewichtungen, welche mit LASSO geschätzt wurden. Kategoriale Parameter zählen, falls sie vorliegen als numerischer Wert 1, sonst als 0.

Für jeden Patienten wurden danach die tatsächlichen Laufzeiten des 1. MO aus der Datenbank ermittelt. Daraufhin wurden Korrelationen nach Pearson, Spearman und Kendall zwischen Score und tatsächlicher Laufzeit errechnet. Eine C-Statistik wurde ebenfalls errechnet.

3 Ergebnisse

3.1 Jährlicher Überblick über die Patienten am UKR

Insgesamt wurden in dieser Studie 1523 Patienten über 10 Jahre im Zeitraum von Anfang 2010 bis Ende 2019 erfasst. 870 Patienten (57,1 %) benötigten eine VA ECMO-Unterstützung, 653 (42,9 %) eine VV ECMO-Unterstützung. Die Anzahl der behandelten Patienten bezogen auf das jeweilige Jahr und die entsprechende Therapievariante ist in Abbildung 6 dargestellt. Anfangs waren am UKR tendenziell mehr VV-Patienten in Behandlung, jedoch hat sich dies im Laufe der Jahre zugunsten der VA-Patienten umgekehrt. Abbildung 6 zeigt tendenziell eine jährlich steigende Zahl von ECMO-Patienten am UKR. Nur in den Jahren 2011, 2016 und 2019 wurden weniger Patienten als im Vorjahr behandelt.

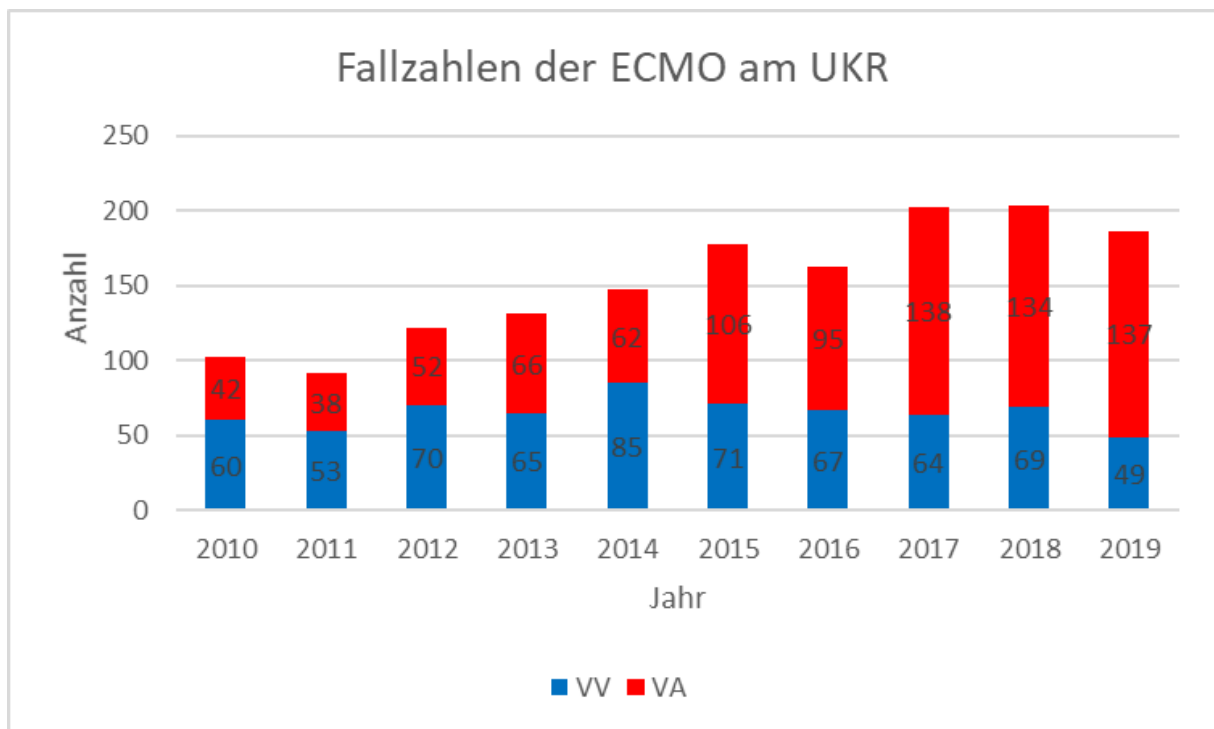


Abbildung 6 ECMO-Fallzahlen in Bezug auf Verfahren sowie Jahr.

3.2 Patientenrekrutierung

639 (42,0 %) Patienten wurden entweder in einem anderen Krankenhaus oder außerhalb des Krankenhauses kanüliert und an die ECMO genommen. Im UKR wurden 504 Patienten auf den Intensivstationen (Innere Medizin, Herzchirurgie, Neurochirurgie, Anästhesie), 212 Patienten im OP, 82 Patienten in der Notaufnahme, 59 Patienten im Herzkatheter-Labor (HKL), 17 Patienten in der Pädiatrie, 7 Patienten in anderen Funktionseinheiten des UKR und 3 Patienten auf Normalstation kanüliert. Die Betreuung der ECMO-Patienten erfolgte ausschließlich auf intensivmedizinischen Stationen. Keinen Wechsel und somit nur einen Oxygenator hatten 1146

Patienten (75,2 %). Hingegen hatten 377 (24,8 %) Patienten mindestens einen Oxygenatorwechsel. In dieser Studie wurde nur der erste Wechsel des MO in der initialen Phase betrachtet. Ein Wechsel des Oxygenators am 0. Tag (0 bis < 24h Liegedauer an ECMO) blieb bei der Auswertung bezüglich der Haltbarkeit des MO in Abhängigkeit der Parameter unberücksichtigt. Es wurden somit nur Wechsel mit einer Unterstützungsdauer von länger als 24h einbezogen. 12 Patienten hatten einen Wechsel am 0. Tag, davon 4 Patienten aufgrund einer akuten Oxygenatorthrombose (AOT), 1 Patient aufgrund eines Druckanstiegs im MO, 1 Patient wegen einer Systemthrombosierung und ein Wechsel am 0. Tag war auf einen mechanischen Defekt des Pumpenantriebs zurückzuführen. 1 Patient hatte sogar 2 Wechsel am 0. Tag zuerst durch einen Druckanstieg des MO und dann durch eine AOT. Bei 3 Patienten wurde der Oxygenator ohne Angabe einer Komplikation am 0. Tag gewechselt.

3.3 Patientenübersicht und Vergleich von Patienten mit und ohne Membranoxygenator-Wechsel

In Tabelle 4 sind in je einer Spalte alle Patienten, Patienten ohne MO-Wechsel und Patienten mit MO-Wechsel, getrennt voneinander auf verschiedenste Parameter untersucht, dargestellt. Außerdem ist in jeder Spalte noch der Anteil an Patienten der VA ECMO- und der VV ECMO-Therapie bezogen auf den jeweiligen Parameter angegeben.

Zusätzlich sind die p-Werte der Unterschiede bezüglich der Parameter zwischen den Gruppen mit und ohne MO-Wechsel errechnet und in Tabelle 5 dargestellt.

Parameter	Alle Patienten	Patienten ohne MO-Wechsel	Patienten mit MO-Wechsel
Patienten (n/ %)	alle: 1523 VA: 870 / 57,1 VV: 653 / 42,9	alle: 1146 / 75,2 VA: 707 / 61,7 VV: 439 / 38,3	alle: 377 / 24,8 VA: 163 / 43,2 VV: 214 / 56,8
Alter (Jahre (Min/Max))	alle: 54,9 (0,5 / 84,5) VA: 58,7 (2,4 / 84,5) VV: 50,2 (0,5 / 82,7)	alle: 55,1 (0,5 / 84,5) VA: 58,2 (2,4 / 84,5) VV: 50,0 (0,5 / 82,7)	alle: 54,3 (2 / 84,4) VA: 59,0 (22,1 / 84,4) VV: 50,7 (2,0 / 76,7)
Männlich (n/ %)	alle: 1064 / 69,9 VA: 624 / 71,7 VV: 440 / 67,4	alle: 802/69,9 VA: 500 /70,7 VV: 302 / 68,8	alle: 262 / 69,5 VA: 124 / 76,1 VV: 138 / 64,5
BMI (kg/m² (Min/Max))	alle: 28,7 (6 / 84,2) VA: 28,0 (14 / 84,2) VV: 29,7 (6 / 81,6)	alle: 28,5 (6 / 66,4) VA: 28,0 (14 / 62,8) VV: 29,5 (6 / 66,4)	alle: 29,3 (14,8 / 84,2) VA: 28,1 (17,3 / 84,2) VV: 30,1 (14,8 / 81,6)
Erfolgreiches Weaning von ECMO (n/ %)	alle: 997 / 65,5 VA: 515 / 59,2 VV: 482 / 73,8	alle: 752 / 65,6 VA: 421 / 59,5 VV: 331 / 75,4	alle: 245 / 65,0 VA: 94 / 57,7 VV: 151 / 70,6
Entlassung vom UKR (n/ %)	alle: 769 / 50,5 VA: 350 / 40,2 VV: 419 / 64,2	alle: 577 / 50,3 VA: 291 / 41,2 VV: 286 / 65,1	alle: 192 / 50,9 VA: 59 / 36,2 VV: 133 / 62,1
ECMO-Laufzeit (Tage (Min/Max))	alle: 8,2 (0 / 195) (12545) VA: 5,1 (0 / 120) (4466) VV: 12,4 (0 / 195) (8079)	alle: 5,0 (0 / 34) VA: 3,6 (0 / 29) VV: 7,3 (0 / 34)	alle: 18,1 (0 / 195) VA: 11,9 (0 / 120) VV: 22,8 (1 / 195)
Laufzeit des 1. MO (Tage)	alle: mindestens 5,4 (0 / 47) VA: mindestens 3,7 (0 / 29) VV: mindestens 7,8 (0 / 47)	mindestens: ECMO-Laufzeit	alle: 6,8 (0 / 47) VA: 4,0 (0 / 18) VV: 8,9 (0 / 47)
1. MO Modell (n/ %)	alle: VA / VV	alle: VA / VV	alle: VA / VV
-Cardiohelp IR	476 / 31,3 427 / 49	356 / 31,1 333 / 23	120 / 31,8 94 / 26
-PLS	341 / 22,4 188 / 153	263 / 22,9 160 / 103	78 / 20,7 28 / 50
-Hilite LT	269 / 17,7 99 / 170	209 / 18,2 82 / 127	60 / 15,9 17 / 43
-ECC.O 5	204 / 13,4 90 / 114	161 / 14,0 79 / 82	43 / 11,4 11 / 32
-HLS 7,0	136 / 8,9 26 / 110	91 / 7,9 22 / 69	45 / 11,9 4 / 41
-HLS 5,0	47 / 3,1 31 / 16	32 / 2,8 24 / 8	15 / 4,0 7 / 8
-ILA	16 / 1,1 0 / 16	9 / 0,8 0 / 9	7 / 1,9 0 / 7
-Quadrox-iD Ped.	14 / 0,9 2 / 12	13 / 1,1 2 / 11	1 / 0,3 0 / 1
-Quadrox-i Small	8 / 0,5 7 / 1	5 / 0,4 5 / 0	3 / 0,8 2 / 1
-Hilite LT 800	5 / 0,3 0 / 5	3 / 0,3 0 / 3	2 / 0,5 0 / 2
-HemoLung	3 / 0,2 0 / 3	1 / 0,1 0 / 1	2 / 0,5 0 / 2
-PALP	3 / 0,2 0 / 3	3 / 0,3 0 / 3	0 / 0 0 / 0
-Nautilus	1 / 0,1 0 / 1	0 / 0 0 / 0	1 / 0,3 0 / 1
SOFA-Score	alle: SOFA vorh. 13,7 (1 / 24) (1243 / 1523) VA: 14,5 (2 / 24) (591 / 870) VV: 12,9 (1 / 24) (652 / 653)	alle: SOFA vorh. 13,8 (1 / 24) (913 / 1147) VA: 14,3 (2 / 24) (474 / 707) VV: 13,2 (1 / 24) (439 / 440)	alle: SOFA vorh. 13,3 (4 / 23) (330 / 376) VA: 15,3 (7 / 22) (117 / 163) VV: 12,2 (4 / 23) (213 / 213)

Parameter	Alle Patienten		Patienten ohne MO-Wechsel		Patienten mit MO-Wechsel	
(prä)D-Dimere (mg/L)	VA: 15,4 VV: 9,6		VA: 15,8 VV: 10,3		VA: 13,6 VV: 8,3	
(1d)D-Dimere (mg/L)	VA: 12,4 VV: 10,4		VA: 12,3 VV: 10,5		VA: 12,8 VV: 10,2	
(prä)fHb (mg/L)	VA: 338,8 VV: 117,1		VA: 349,5 VV: 131,4		VA: 297,2 VV: 85,9	
(1d)fHb (mg/L)	VA: 172,7 VV: 107,8		VA: 168,0 VV: 114,5		VA: 189,4 VV: 94,4	
LIS	alle: 2,8 (0 / 4) VA: 2,4 (0 / 4) VV: 3,3 (0 / 4)	LIS vorh. (1417 / 1523) (764 / 870) (653 / 653)	alle: 2,8 (0 / 4) VA: 2,4 (0 / 4) VV: 3,3 (0 / 4)	LIS vorh. (1056 / 1147) (617 / 707) (439 / 440)	alle: 2,9 (0 / 4) VA: 2,4 (0 / 4) VV: 3,3 (0 / 4)	LIS vorh. (361 / 376) (147 / 163) (214 / 214)
Hochfrequenzbeatmung (n / %)	alle: 58 / 3,8 VA: 5 / 0,6 VV: 53 / 8,1		alle: 27 / 2,4 VA: 2 / 0,3 VV: 25 / 5,7		alle: 31 / 8,2 VA: 3 / 1,8 VV: 28 / 13,1	
CRRT (n / %)	alle: 278 / 18,3 Vor 352 / 23,1 Während 18 / 1,2 Cytosorb 875 / 57,5 Kein	VA/VV (141 / 137) (222 / 130) (16 / 2) (491 / 384)	alle: 213 / 18,6 Vor 234 / 20,4 Während 15 / 1,3 Cytosorb 684 / 44,9 Kein	VA/VV (110 / 103) (148 / 86) (13 / 2) (436 / 248)	alle: 65 / 17,2 Vor 118 / 31,3 Während 3 / 0,8 Cytosorb 191 / 50,7 Kein	VA/VV (31 / 34) (74 / 44) (3 / 0) (55 / 136)
Organversagen (n / %)	alle: 7 / 0,5 Unbekannt 883 / 58,0 1-Organversagen 536 / 35,2 2-Organversagen 92 / 6,0 3-Organversagen 5 / 0,3 >3-Organversagen	VA/VV 6 / 1 (487 / 396) (316 / 220) (58 / 34) (3 / 2)	alle: 5 / 0,4 Unbekannt 683 / 59,6 1-Organversagen 386 / 33,7 2-Organversagen 69 / 6,0 3-Organversagen 3 / 0,3 >3-Organversagen	VA/VV 5 / 0 (431 / 252) (228 / 158) (41 / 28) (2 / 1)	alle: 2 / 0,5 Unbekannt 200 / 53,1 1-Organversagen 150 / 39,8 2-Organversagen 23 / 6,1 3-Organversagen 2 / 0,5 >3-Organversagen	VA/VV 1 / 1 (56 / 144) (88 / 62) (17 / 6) (1 / 1)
Klassifikation (n / %)	alle: 854 / 56,1 0 392 / 25,7 1 Pulmonal 144 / 9,5 2 Extrapulmonal 52 / 3,4 3 Trauma 81 / 5,3 4 Anderes	VA / VV 853 / 1 (7 / 385) (7 / 137) (0 / 52) (3 / 78)	alle: 696 / 60,7 0 238 / 20,8 1 Pulmonal 113 / 9,9 2 Extrapulmonal 45 / 3,9 3 Trauma 54 / 4,7 4 Anderes	VA / VV 695 / 1 (4 / 234) (5 / 108) (0 / 45) (3 / 51)	alle: 158 / 41,9 0 153 / 40,6 1 Pulmonal 31 / 8,2 2 Extrapulmonal 7 / 1,9 3 Trauma 27 / 7,2 4 Anderes	VA / VV 158 / 0 (2 / 151) (2 / 29) (0 / 7) (0 / 27)

Tabelle 4 Gesamtes Studienkollektiv. Vergleich von Patienten mit und ohne MO-Wechsel.

Parameter	p-Wert: Patienten ohne MO-Wechsel vs. mit MO- Wechsel	Parameter	p-Wert: Patienten ohne MO-Wechsel vs. mit MO- Wechsel	Parameter	p-Wert: Patienten ohne MO-Wechsel vs. mit MO- Wechsel
Alter	Alle: 0,396 VA: 0,486 VV: 0,607	ECMO-Laufzeit	Alle: < 0,001 VA: < 0,001 VV: < 0,001	(prä)D-Dimere	VA: 0,1 VV: 0,016
Männlich	Alle: 0,858 VA: 0,171 VV: 0,271	Laufzeit des 1. MO	Alle: < 0,001 (jedoch Mindestlaufzeit mit absoluter Laufzeit)	(1d)D-Dimere	VA: 0,676 VV: 0,735
BMI	Alle: 0,137 VA: 0,742 VV: 0,390	HF	Alle: < 0,001 VA: 0,018 VV: 0,001	(prä)fHb	VA: 0,233 VV: 0,004
Erfolgreiche Entwöhnung von ECMO	Alle: 0,823 VA: 0,660 VV: 0,187	SOFA-Score	Alle: 0,057 VA: 0,008 VV: 0,004	(1d)fHb	VA: 0,41 VV: 0,188
Entlassung vom UKR	Alle: 0,845 VA: 0,244 VV: 0,453	LIS	Alle: 0,045 VA: 0,285 VV: 0,920		

Tabelle 5 p-Werte zu Tabelle 4.

Die folgenden Aussagen in den Kapiteln 3.3.1 bis 3.3.11 beschreiben die wesentlichen Aspekte von Tabelle 4 und Tabelle 5.

3.3.1 Alter und Geschlecht der behandelten Patienten

Es wurden Patienten ab einem Alter von 6 Monaten bis hin zum 84. Lebensjahr behandelt. Der Altersdurchschnitt aller Patienten lag bei 54,9 Jahren. Auffallend war, dass im VV-Kollektiv (Mittelwert: 50,2 Jahre) der Altersdurchschnitt der Patienten ca. 8 Jahre niedriger war als im VA-Kollektiv (Mittelwert: 58,7 Jahre). Zwischen den Gruppen ohne MO-Wechsel und mit MO-Wechsel gab es keinen signifikanten Unterschied unabhängig davon, ob nur VA-Patienten ($p = 0,486$), VV-Patienten ($p = 0,607$) oder alle Patienten ($p = 0,396$) betrachtet wurden.

Ebenfalls auffallend war, dass die männlichen Patienten mit insgesamt 69,9 % aller Fälle überwogen.

3.3.2 BMI der behandelten Patienten

Der BMI-Wert in allen Gruppen hatte eine große Schwankungsbreite, wobei der durchschnittliche BMI-Wert mit 28,7 generell im Bereich 25-29,9 (Kategorie: Präadipositas)

lag. Weiterhin fiel auf, dass speziell der durchschnittliche BMI-Wert bei VV ECMO-Patienten mit 29,7 höher als bei VA ECMO-Patienten mit 28,0 war. Es konnte jedoch kein signifikanter Unterschied des BMI zwischen den Gruppen der Patienten mit und ohne MO-Wechsel festgestellt werden unabhängig davon, ob nur VA-Patienten ($p= 0,742$), VV-Patienten ($p= 0,390$) oder alle Patienten ($p= 0,137$) betrachtet wurden.

3.3.3 Outcome

Das Outcome der Patienten wurde in die Kategorien „Erfolgreiche Entwöhnung von ECMO“ und „Entlassung vom UKR“ unterteilt. Mit 65,5 % aller Fälle konnten deutlich mehr Patienten von ECMO entwöhnt werden als dann letztlich aus dem Uniklinikum Regensburg entlassen (50,5 %) wurden. Letztendlich verstarben 15 % aller Patienten noch nach Ausbau der ECMO am Uniklinikum Regensburg. Es wurde hier bei den VA-Patienten, VV-Patienten und bei allen Patienten kein signifikanter Unterschied zwischen Patienten mit und ohne Wechsel bezüglich des Outcomes festgestellt.

3.3.4 ECMO-Laufzeit

In dieser Studie wurde von einer über alle Fälle hinweg gerechneten Unterstützungsdauer von 12545 Tagen berichtet. 4466 Tage wurden Patienten mit VA ECMO unterstützt; 8079 Tage mit VV ECMO. Die durchschnittliche Unterstützungsdauer pro Patient lag bei 8,2 Tagen. Die VV ECMO-Therapie (12,4 Tage) wurde im Durchschnitt mehr als doppelt so lang wie die VA ECMO-Therapie (5,1 Tage) angewandt. Bei einer deutlich verlängerten Unterstützungsdauer kam es signifikant häufiger zur Notwendigkeit eines MO-Wechsels. Diese Relation konnte in beiden Therapievarianten beobachtet werden ($p\text{-Wert} < 0,001$).

3.3.5 Laufzeit des 1.Membranoxygenators

Da bei Ende des ECMO-Supportes nicht klar war, wie lange der MO noch gearbeitet hätte, konnte man nur eine Mindestlaufzeit des MOs angeben. Bei Patienten mit MO-Wechsel konnte die durchschnittliche Zeit bis zum 1.Wechsel exakt angegeben werden.

Die Laufzeit des 1.MO betrug durchschnittlich (bezogen auf alle Patienten) mindestens 5,4 Tage, bei VA ECMO mindestens 3,7 Tage und bei VV ECMO mindestens 7,8 Tage. Berechnet wurde diese Laufzeit, indem bei Patienten ohne Wechsel die Laufzeiten bis zum Ende des ECMO-Supports und bei Patienten mit Wechsel die Laufzeit bis zum 1.Wechsel aufaddiert wurden und daraus der Mittelwert gebildet wurde.

3.3.6 Aufteilung nach Klassifikationen

Die Klassifikationen 0 (56,1 %) und 1 (25,7 %) stellten den größten Anteil an allen Patienten dar. Wohingegen die Klassifikationen 2, 3 und 4 mit 9,5 %, 3,4 % und 5,3 % einen deutlich kleineren Anteil ausmachten (die verschiedenen Klassifikationen wurden in Kapitel 2.2 beschrieben).

3.3.7 SOFA-Score

Der SOFA-Score (Normwert: 0) wurde in 1243 Fällen von 1523 notiert, 591-mal bei den 870 VA-Patienten und 652-mal bei 653 VV-Patienten. Im Durchschnitt lag er bei 13,7, bei den VA-Patienten bei 14,5 und bei VV ECMO bei 12,9. VA-Patienten, bei welchen ein Wechsel des MO durchgeführt werden musste, hatten einen hoch signifikant ($p = 0,008$) höheren SOFA-Score von 15,3 im Vergleich zu Patienten ohne MO-Wechsel mit 14,3. Bei der VV-Variante sah man ein gegensätzliches Ergebnis. Hier hatten Patienten mit einem Wechsel des MO einen hoch signifikant ($p = 0,004$) niedrigeren SOFA-Score (12,2) als Patienten ohne Wechsel (13,2). Grundsätzlich bezogen auf alle Patienten, hatten Patienten mit einem Wechsel des MO mit 13,3 einen niedrigeren SOFA-Score als jene ohne Wechsel (13,8); jedoch war dieser Unterschied mit einem p-Wert von 0,057 nicht signifikant.

3.3.8 D-Dimere

D-Dimer-Level wurden vor ECMO-Beginn und am ersten Tag an ECMO ausgewertet. D-Dimer-Level bei VA-Patienten waren unabhängig, ob vor ECMO (15,4) oder bereits einen Tag an ECMO (12,4), höher als bei VV-Patienten (vor ECMO: 9,6 / ein Tag an ECMO: 10,4). Nur bei VV ECMO-Patienten gab es einen signifikanten ($p = 0,016$) Unterschied bei den D-Dimer-Levels vor ECMO-Beginn zwischen der Gruppe der Patienten ohne (10,3) und mit Wechsel (8,3) des MO. D-Dimer-Level waren nach einem Tag an ECMO (12,4) bei VA-Patienten niedriger als vor ECMO (15,4). Bei VV-Patienten waren diese am ersten Tag an ECMO (10,4) leicht höher als vor ECMO (9,6).

3.3.9 Freies Hämoglobin

Freie Hämoglobinwerte wurden ebenfalls vor ECMO-Beginn und am ersten Tag an ECMO ausgewertet. Freie Hämoglobinwerte bei VA-Patienten waren unabhängig, ob vor ECMO (338,8) oder bereits einen Tag an ECMO (172,7), höher als bei VV-Patienten (vor ECMO: 117,1 / ein Tag an ECMO: 107,8). Nur bei VV ECMO-Patienten gab es einen signifikanten ($p = 0,004$) Unterschied bei den freien Hämoglobinwerten vor ECMO-Beginn zwischen der Gruppe

der Patienten ohne (131,4) und mit Wechsel (85,9) des MO. Bei VA-Patienten sah man am ersten Tag an ECMO deutlich niedrigere fHb-Level als vor ECMO. Bei VV-Patienten waren sie am ersten Tag an ECMO nur leicht niedriger als vor ECMO.

3.3.10 Lung-Injury-Score (LIS)

Im Durchschnitt wiesen alle Patienten einen LIS (Normwert: 0) von 2,8 auf, wobei VA-Patienten (2,4) einen deutlich niedrigeren LIS als VV-Patienten (3,3) hatten. Bei Betrachtung aller Patienten war der LIS von 2,9 bei Patienten mit MO-Wechsel signifikant ($p=0,045$) höher als bei Patienten ohne MO-Wechsel (2,8). In der jeweiligen Therapie-Variante VA ECMO oder VV ECMO war kein signifikanter Unterschied zwischen der Gruppe der Patienten ohne und mit MO-Wechsel festzustellen.

3.3.11 Nierenersatzverfahren

Ein Nierenersatzverfahren konnte entweder nicht, vor oder während der ECMO angewendet werden. Zu einem kleinen Anteil (1,2 %) wurde auch ein Cytosorb-Filter zur Verminderung des Zytokinsturms verwendet. Mehr als die Hälfte (57,5 %) aller Patienten, 44,9 % der Patienten ohne MO-Wechsel und 50,7 % der Patienten mit MO-Wechsel erhielten keine CRRT. Vor und während der ECMO wurde ein Nierenersatzverfahren bei 41,4 % aller Patienten angewendet.

3.3.12 Hochfrequenzbeatmung (HF)

Eine Hochfrequenzbeatmung wurde bei nur 3,8 % (58) aller Patienten, 0,6 % (5) der VA-Patienten und 8,1 % (53) der VV-Patienten angewendet. 8,2 % aller Patienten mit MO-Wechsel erhielten eine HF im Gegensatz zu nur 2,4 % aller Patienten ohne MO-Wechsel. Die gleiche Beziehung konnte bezogen auf VA- (mit MO-Wechsel: 1,8 % / ohne MO-Wechsel: 0,3 %) und VV-Patienten (mit MO-Wechsel: 13,1 % / ohne MO-Wechsel: 5,7 %) beobachtet werden. Der Unterschied zwischen Patienten ohne und mit MO-Wechsel war betrachtet auf alle Patienten mit einem p-Wert von $<0,001$ höchst signifikant, bei den VA-Patienten mit einem p-Wert von 0,018 signifikant und bei den VV-Patienten hoch signifikant ($p=0,001$).

3.3.13 Organversagen

Das Einorganversagen ($n=883/58\%$) und das Zweiorganversagen ($n=536/35,2\%$) waren die am häufigsten vorkommenden Kategorien des Organversagens. Patienten mit MO-Wechsel hatten einen geringeren Prozentsatz an Einorganversagen (mit MO-Wechsel: 53,1 %; ohne MO-

Wechsel: 59,6 %), dafür aber einen höheren Prozentsatz an Zweiorganversagen (mit MO-Wechsel: 39,8 %; ohne MO-Wechsel: 33,7 %) als Patienten ohne MO-Wechsel.

3.4 Verwendete Membranoxygenatoren für die ECMO-Therapie am Uniklinikum Regensburg

Während des Studienzeitraums wurden 6 verschiedene ECMO-Systeme verwendet. Es folgt eine Übersicht (Tabelle 6) der Systeme und der dazu verwendeten Oxygenatoren. Folgende Oxygenatoren wurden angewendet: Cardiohelp IR, Cardiohelp 7.0, Cardiohelp 5.0, ECC.O 5, ELS, HemoLung, HiLite LT, HiLite LT 800, ILA-aktiv, ILA MV, MECC Quadrox-D BE, MECC Softline, Nautilus, PALP, PLS, Quadrox BE, Quadrox-i Small, Quadrox-iD Ped. Dabei wurden zur Auswertung ILA-aktiv und ILA MV zu ILA und die Oxygenatoren PLS, MECC Quadrox-D BE, MECC Softline, Quadrox BE, ELS zu PLS zusammengefasst.

Anzahl x Verwendetes Systeme	Dazu verwendete 1.Oxygenatoren
663x Cardiohelp System (Maquet Cardiopulmonary, Rastatt, Deutschland)	HLS Set Advanced: 476x IR (Maquet Cardiopulmonary, Rastatt, DE) 136x HLS 7.0; 47x HLS 5.0 3x PALP 1x Hilite LT
365x Rotaflow (Maquet Cardiopulmonary, Rastatt, Deutschland)	340x PLS Set (Maquet Cardiopulmonary, Rastatt, Deutschland) 13x Quadrox-iD Ped. 8x Quadrox-i Small 3x ILA 1x Nautilus
287x Deltastream DP 3	268x Hilite LT 13x ILA 5x Hilite LT 800 1x Quadrox-iD Ped.
204x Sorin/Dideco	204x ECC.O 5
3x HemoLung	3x HemoLung
1x Biomedicus	1x PLS

Tabelle 6 Verwendete Systeme mit dazu verwendeten 1. MO.

3.5 Wechsel der Oxygenatoren

Verteilt auf 1523 Patienten wurden insgesamt 2575 MO verbaut. Somit wurden zusätzlich zu den 1523 ersten Oxygenatoren noch weitere 1052 MO eingebaut. Durchschnittlich wurden pro Patienten somit 1,69 Oxygenatoren benötigt. 1146 Patienten benötigten nur den zu Beginn der ECMO eingebauten Membranoxygenator, wobei die verbleibenden 377 Patienten zusätzlich zu ihren erstverbauten MO noch weitere 547 MO benötigten. Somit benötigten Patienten mit MO-Wechsel im Durchschnitt 2,49 MO.

Insgesamt konnten aus der Datenbank 547 definitive Laufzeiten eines MO bestimmt werden. Ein Wechsel der Therapievariante wurde hier nicht mit einbezogen. In der ECMO-Datenbank sind Zeitpunkte des Wechsels der jeweiligen MO hinterlegt, wodurch man die Laufzeit der MO bestimmen kann. Bei nachfolgender Tabelle 7 werden 547 definitive Laufzeiten mit einer Laufzeit größer oder gleich einem Tag verwendet. Im Durchschnitt wurde ein MO unabhängig von der jeweiligen Therapievariante nach 7,93 Tagen, in der VA ECMO nach 5,3 Tagen und in der VV ECMO nach 9,65 Tagen erneuert.

Der 1. Wechsel des MO fand durchschnittlich nach 6,99 Tagen statt. Darauf folgende Wechsel fanden durchschnittlich nach 9,81 Tagen statt.

	Ø Haltbarkeit in Tagen (d)	Anzahl (n)	Laufzeit Min / Max
Alle MOs	Ges.: 7,93 VA: 5,28 VV: 9,65	Ges.: 547 VA: 216 VV: 331	Ges.: 1 / 47 VA: 1 / 35 VV: 1 / 47
Nur 1. MO	Ges.: 6,99 VA: 4,22 VV: 9,01	Ges.: 365 VA: 154 VV: 211	Ges.: 1 / 47 VA: 1 / 18 VV: 1 / 47
Ohne 1. MO	Ges.: 9,81 VA: 7,92 VV: 10,78	Ges.: 182 VA: 62 VV: 120	Ges.: 1 / 36 VA: 1 / 35 VV: 1 / 36

Tabelle 7 Durchschnittliche Laufzeit des MO in der Initialen Phase (1.MO) und nach der Initialen Phase (>1.MO).

3.6 Parameter, welche in allen Analysen einen Einfluss auf die Laufzeit des 1. Membranoxygenators hatten

Die Ergebnisse aller Analysen werden vereinfacht in Tabelle 8 dargestellt.

+ = Positiver Einfluss auf die Laufzeit des 1. MO - = Negativer Einfluss auf die Laufzeit des 1. MO	Analyse 1	Analyse 2	Analyse 3
D-Dimere	VV: - VA: -	VV: - VA: -	VV: - VA: -
Freies Hämoglobin	Parameter wurde nicht gezogen	VV: - VA: -	VV: - VA: -
Mobilisierung des Patienten	Parameter wurde nicht analysiert	VV: + VA: -	VV: + VA: +
Gabe von Blutprodukten	VV: - VA: -	VV: - + VA: - +	VV: - + VA: +

Tabelle 8 Vereinfachte Zusammenfassung der Ergebnisse aller Analysen dieser Arbeit.

Im Anhang ist Tabelle 10 mit den Ergebnissen aller Analysen dieser Arbeit mit angegebenen Korrelationswerten und zugehörigen p-Werten beigelegt.

3.6.1 D-Dimere

Bei allen 3 Analysen war ein Anstieg der D-Dimere vom (prä)D-Dimer-Wert auf den 1-Tageswert ein negativer Prädiktor hinsichtlich der Laufzeit des 1. MO in der VV ECMO Therapie.

Außerdem stellten erhöhte D-Dimer-Werte vor Therapiebeginn in allen 3 Analysen einen negativen Einflussfaktor auf die Laufzeit des MO in der VA ECMO dar. In Analyse 1 wurden von MM für die VA-Therapie 3 verschiedenen Modelle berechnet, wobei hier nur ein Modell die erhöhten D-Dimer-Werte vor ECMO-Beginn als negativen Faktor darstellte.

3.6.2 Freies Hämoglobin

In Analyse 2 und 3 zeigte freies Hämoglobin am ersten Tag an ECMO ((1d)fHb) sowohl in der VA- als auch in der VV-Gruppe einen negativen Einfluss auf die Laufzeit des MO. In Analyse 1 wurde dieser Parameter allerdings nicht als relevanter Parameter vom Algorithmus gezogen. In Analyse 2 war in der VA-Gruppe auch ein erhöhter Wert des freien Hämoglobins vor ECMO als negativer Faktor relevant.

3.6.3 Mobilisierung der Patienten an ECMO

Mobilisierung des Patienten in dieser Studie bedeutete sowohl passive als auch aktive Mobilisierung an ECMO. Zwischen passiv und aktiv wurde nicht differenziert.

In Analyse 3 korrelierte die Mobilisierung mit einer geringeren Anzahl an Wechseln des Membranoxygenators. In Analyse 2 war die Mobilisation kein signifikanter Parameter.

3.6.4 Gabe von Blutprodukten

In Analyse 1 war die Summe der Thrombozytenkonzentrate dividiert durch die Gesamtdauer+1, also Thrombozytenkonzentrate pro Tag, unabhängig von VA ECMO oder VV ECMO als negativer Einfluss auf die Laufzeit des MO dargestellt worden.

In Analyse 2 und 3 wurde für VV ECMO die Summe der Fresh Frozen Plasma Transfusionen dividiert durch die Gesamtdauer der Unterstützung als negativer Einfluss auf die Laufzeit des MO eruiert, während bei der Summe der Erythrozytenkonzentrate dividiert durch die Gesamtdauer der Unterstützung bei VV-Patienten ein positiver Einfluss auf die Laufzeit des MO sichtbar war. Weiterhin war in den Analysen 2 und 3 bei den VA ECMO-Patienten die Zahl der Thrombozytenkonzentrate anteilig auf den 1. MO als positiver Einfluss auf die Laufzeit des MO erkennbar. In Analyse 2 wurde noch ein negativer Einfluss der Summe der Erythrozytenkonzentrate pro Tag bei VA ECMO-Patienten sichtbar.

3.7 Überprüfung des Berechnungsalgorithmus von MM

In unserer Arbeit versuchten wir die Ergebnisse der Auswertung an den Patienten 2010-2019 von MM am Patientengut 2020/2021 erneut zu bestätigen. Den jeweiligen Patienten der Jahre 2020/2021 wurde anhand der Parameter, welche am Patientengut 2010-2019 einen Einfluss auf die Laufzeit des MO hatten, ein Score zugeordnet. Dieser Score sollte es ermöglichen die Patienten in eine Reihenfolge zu bringen, in der die Laufzeiten der Länge nach geordnet sind. Dieser Score wurde anhand der Berechnung von Korrelationen zur tatsächlichen Laufzeit des MO überprüft.

Bei den VA-Patienten wurden die 3 von MM errechneten Modelle überprüft, bei den VV-Patienten 1 Modell. Die verschiedenen Korrelationen (mit zugehörigem p-Wert) der berechneten Scores mit der tatsächlichen Laufzeit des MO werden in Tabelle 9 dargestellt.

Modell	VA1	VA2	VA3	VV
Pearson Korrelation	0,2152 (p= 0,1943)	0,1331 (p= 0,4255)	0,227 (p= 0,1706)	-0,1192 (p= 0,4639)
Spearman Korrelation	0,1866 (p= 0,2619)	0,0774 (p= 0,6443)	0,2061 (p= 0,2144)	-0,0585 (p= 0,7197)
Kendall Korrelation	0,1393 (p= 0,2341)	0,0533 (p= 0,6486)	0,1541 (p= 0,188)	-0,0548 (p= 0,6238)

Tabelle 9 Berechnete Korrelationen (mit p-Wert) der den MO zugeordneten Scores mit den tatsächlichen Laufzeiten in den verschiedenen Modellen.

In keinem Modell wurde eine signifikante Korrelation zwischen den MO zugeordneten Scores und den tatsächlichen Laufzeiten der MO errechnet.

Im Anhang 6.5 wurden Screenshots der Ergebnisse der von MM erstellten Seite beigelegt.

Wir konnten somit nicht zeigen, dass die relevanten Parameter der Auswertung (Patientengut 2010-2019) an einem neuen Patientengut (2020/2021) einen Einfluss auf den Wartungszyklus des MO bzw. der Wechselintervalle hatten. Die Korrelationswerte variierten deutlich und hatten keine signifikanten p-Werte.

4 Diskussion

Bei den Auswertungen wurde sofort sichtbar, dass Änderungen der Filterkriterien schnell zu einem anderen Patientengut und konsekutiv anderen Parametern mit Einfluss auf die Laufzeit des MO führten. Eine vorhergehende Filterung war nötig, um vor allem die sehr große Datenbank auf ein Patientengut zu beschränken, welches aufgrund einer gewissen Homogenität wissenschaftlich adäquat verglichen werden konnte. Beispielsweise zeigten Patienten nach Reanimation eine deutliche Änderung der Laborwerte und waren mit jedem anderen Patientengut an ECMO wenig vergleichbar, weshalb sie letztendlich aus unserer Studie ausgeschlossen wurden. Für die univariate Auswertung mussten Patienten ohne MO-Wechsel bzw. Patienten mit Wechselindikation ohne Einschränkung des MO (z.B. aufgrund technischer Natur) ausgeschlossen werden. Außerdem wurden Patienten mit sehr seltener Ausprägung eines Parameters (z.B. mit einem Oxygenator, der nur bei sehr wenigen Patienten verbaut wurde) ausgeschlossen, um möglichst große vergleichbare Gruppen zu erhalten. Man sieht an diesen Beispielen, dass eine Auswertung mit vorheriger Filterung durchaus sinnvoll war.

Schnell wurde uns jedoch bewusst, dass dies ein relativ empfindliches sowie volatiles System war und die Gefahr von falschen Schlüssen barg. Aus diesem Grund entschieden wir uns dazu, mehrere Auswertungen mit verschiedenen Filterungen durchzuführen und die Ergebnisse zu vergleichen. Die gemeinsamen Ergebnisse aller Auswertungen stellten somit unsere Hauptergebnisse dar und wurden in die Auswertung eingeschlossen.

Grundsätzlich konnten wir zeigen, dass 24,8 % aller ECMO-Patienten mindestens einen MO-Wechsel benötigten, davon 56,8 % VV- und 43,2 % VA-Patienten. Aufgrund der mehr als doppelt so langen Unterstützungsdauer bei VV-Patienten mit durchschnittlich 12,4 im Gegensatz zu 5,1 Tagen bei VA-Patienten konnte man sich den größeren Anteil der VV-Patienten bei denjenigen mit MO-Wechsel gut erklären. Die Anzahl der bestimmbar Laufzeiten der MO, die für die Auswertung zur Verfügung standen, war jedoch deutlich geringer als die gesamte Patientenzahl in dieser Studie. Letztendlich konnten 547 Laufzeiten von Oxygenatoren, 365 in und 182 nach der initialen Phase erfasst werden. Die Laufzeit der MO bei VA-Patienten war generell mit durchschnittlich 5,28 Tagen nur knapp halb so lang wie bei VV-Patienten mit 9,65 Tagen. Die Laufzeit der ersten MO war mit durchschnittlich 6,99 Tagen generell kürzer als die der nachfolgenden MO mit durchschnittlich 9,81 Tagen. Grund hierfür könnte sein, dass als erster MO oft der Cardiohelp IR verwendet wurde, welcher aufgrund seiner Bauweise (PP, mikroporös) nicht auf längere Laufzeiten ausgelegt ist und eigentlich nur eine Zulassung für 6 Stunden besitzt. Außerdem schien der Pumpenkopf des

Cardiohelp-Systems aufgrund kleinerer Auslässe auf der Rückseite der Pumpe, bedingt durch dessen komplexe Bauweise, zusätzlich noch anfälliger für die Bildung von Thromben zu sein [78]. In 31,8 % der Fälle war als erster MO mit bestimmbarer Laufzeit der Cardiohelp IR verbaut; ab dem zweitverbauten MO mit bestimmbarer Laufzeit wurde der Cardiohelp IR nur zu 8,2 % verbaut.

4.1 D-Dimere mit negativem Einfluss auf die Laufzeit

Unsere Ergebnisse zeigen, dass bei Patienten (sowohl VA als auch VV) mit erhöhten oder steigenden D-Dimeren häufiger der Membranoxygenator gewechselt werden musste. Außerdem gab es bei VV-Patienten einen signifikanten ($p=0,016$) Unterschied zwischen der Gruppe der Patienten mit (8,3) und ohne (10,3) MO-Wechsel hinsichtlich des D-Dimer-Levels vor ECMO. Grundsätzlich sind D-Dimere ein unspezifischer Parameter für eine gesteigerte Gerinnungsaktivität. D-Dimere sind Nebenprodukte der Fibrinolyse und entstehen, wenn kreuzvernetzte Fibrinmoleküle gespalten werden. In der Klinik werden sie zur Diagnostik von thromboembolischen Erkrankungen, venösen Thrombosen, Lungenembolien, Schlaganfällen oder bei Malignomen genutzt [79]. Weiterhin sind D-Dimere auch nach starken Blutungen, nach kardiopulmonaler Reanimation (CPR), bei Sepsis mit oder ohne DIC, bei multiplen traumatischen Verletzungen, Zustand nach thrombolytischer Therapie, Hyperfibrinolyse und beim HELLP Syndrom erhöht [80]. Auch Infektionen, Aortenaneurysmata, Herzfehler und das Kreislaufversagen sind mit erhöhten D-Dimeren signifikant assoziiert [81]. Ebenfalls können erhöhte D-Dimere eine schlechtere Prognose für den Patienten und eine höhere Sterblichkeitsrate darstellen [79]. Somit sind erhöhte D-Dimer-Werte nicht nur ein Anzeichen für thromboembolische Ereignisse [82], sondern ein genereller Marker für die Schwere einer Erkrankung. Ob nun die erhöhten D-Dimere als Marker für thromboembolische Ereignisse oder eher schwerkranke Patienten in unserer Auswertung standen, ist unklar. Allerdings kann man sich gut vorstellen, dass bei Patienten mit erhöhten D-Dimeren die Komplikationsrate an ECMO erhöht ist, mehr Thromben entstehen und somit die Haltbarkeit des MO negativ beeinflusst wird.

Was die Interaktion von D-Dimer-Level an ECMO betrifft, so konnte in einer weiteren Studie der Universität Regensburg ein signifikanter Zusammenhang zwischen mehr als 2 Tage erhöhten D-Dimer-Werten und einem erhöhten Thrombusvolumen im MO festgestellt werden, jedoch korrelierte das Thrombusvolumen im MO nicht mit der Laufzeit des MO. Ein Anstieg bzw. hohe D-Dimer-Level ohne andere Pathologien, die den Anstieg der D-Dimere erklären, wurde hier als ein Zeichen für eine Blutgerinnungsaktivität im MO interpretiert. Auch wurde

ein signifikanter Abfall der D-Dimere nach Wechsel des MO innerhalb 48h nach dem MO-Wechsel beobachtet [72]. Thromben wurden hauptsächlich am MO Eingang gefunden [72]. Bereits bestehende Thromben an den Kanülen, welche möglicherweise beim Ablösen den MO verstopfen bzw. funktionsuntüchtig machen, könnten durch erhöhte D-Dimere signalisiert werden.

Lubnow et. al hatten ebenfalls hohe oder ansteigende D-Dimer-Spiegel als Prädiktor für fortschreitende Thrombusbildung im MO, für eine disseminierte intravasale Koagulopathie und zur Vorhersage anstehender Wechsel des MO dargestellt [33].

Einschränkend muss an dieser Stelle erwähnt werden, dass es auch Studien gibt, welche die D-Dimere nicht als hilfreichen Parameter zur Vorhersage anstehender MO-Wechsel aufgrund von Thromben im ECMO-Kreislauf sehen [83].

Auch in der COVID-19-Diagnostik spielten steigende D-Dimere eine wichtige Rolle als Prädiktor für Thrombosen. Hier zeigten erhöhte D-Dimer-Werte meist auch einen Status der Hyperkoagulabilität im zirkulierenden System auf; jedoch kann dies auch ein Zeichen einer gesteigerten Immunantwort im extravaskulären System sein mit deutlichem Einfluss auf die Blutgerinnung. Dies wird auch als Thromboinflammation bezeichnet. Die Analyse der Datenbank von 2010-2019 wurde jedoch von COVID-19-Patienten kaum beeinflusst, da die Corona-Pandemie erst Ende 2019 begann. Im Gegensatz dazu könnte die Anwendung der Ergebnisse an den Patienten der Jahre 2020/2021 (hier vor allem in der VV ECMO Gruppe) durch die deutliche vermehrte Anzahl der SARS-CoV-2 positiven Patienten (VV: 31/ 40, VA: 4/ 38) stark beeinflusst worden sein. Es wurde ja bereits gezeigt, dass thrombotische Komplikationen im ECMO-Kreislauf von COVID-19-Patienten signifikant öfter vorkamen als bei nicht an COVID-19 erkrankten Patienten [84]. Eine verkürzte Laufzeit bzw. kurze Wechselintervalle des MO kann man sich somit bei COVID-19 Patienten durchaus vorstellen. In der Gruppe der VV-Patienten hatten Patienten aus den Jahren 2010-2019 im Durchschnitt niedrigere D-Dimer-Werte als Patienten in den Jahren 2020/2021. Jedoch war dieses Ergebnis nicht signifikant, könnte aber ein Hinweis auf die COVID-19 Problematik sein.

Somit zeigte sich, dass steigende D-Dimere eine erhöhte Aktivität der Blutgerinnung anzeigen und einen Marker für entstehende Thromben darstellen können. Daher kann man sich vorstellen, dass steigende D-Dimere als Marker für entstehende Thromben ebenfalls ein Zeichen für verkürzte Laufzeiten der Membranoxygenatoren darstellen. Außerdem signalisieren D-Dimere eine erhöhte Inflammation, deren Interaktion mit dem Blutgerinnungssystem bereits bekannt ist.

Als limitierender Faktor in unserer Studie bezüglich der D-Dimere galt, dass D-Dimere nur zwischen 0-35mg/L gemessen und notiert wurden. Alle Werte, die über 35mg/L waren, wurden als 35mg/L dargestellt.

4.2 Freies Hämoglobin mit negativem Einfluss auf die Laufzeit

Die Ergebnisse unserer Studie zeigten sowohl bei VA als auch bei VV ECMO-Patienten einen negativen Einfluss erhöhter freier Hämoglobinwerte (gemessen am 1. Tag an ECMO) auf die Laufzeit des 1. MO. Außerdem hatten in Analyse 2 bei den VA-Patienten erhöhte freie Hämoglobinwerte vor ECMO-Beginn ebenfalls einen negativen Einfluss auf die Laufzeit des 1. MO. Darüber hinaus wurde ein signifikanter ($p= 0,004$) Unterschied der fHb-Level vor ECMO-Beginn bei VV-Patienten mit (85,9) oder ohne (131,4) Wechsel des MO beobachtet.

Freies Hämoglobin wird aus den Erythrozyten freigesetzt, wenn alte, verbrauchte und überbeanspruchte Erythrozyten durch Hämolyse (häufig) aufgrund hoher Scherkräfte im ECMO-Kreislauf zerstört werden [85]. Erhöhte freie Hämoglobinspiegel im Blut waren eine klinische Hauptkomplikation bei Patienten mit ECMO-Unterstützung [86–88]. Patienten mit extrakorporaler kardiopulmonaler Reanimation und solche Patienten, welche nicht vom kardiopulmonalen Bypass entwöhnt werden konnten, zeigten in vorangegangenen Arbeiten die höchsten freien Hämoglobinwerte auch vor der ECMO-Anwendung [85]. Schockzustände mit einhergehender Hypoxie und daraus folgender Freisetzung des Hämoglobins aus den Erythrozyten könnten eventuell hierfür der Grund gewesen sein. Diese Patienten spielten jedoch bei unserer Auswertung keine Rolle, da sie aus unserer Studie ausgeschlossen wurden. Jedoch zeigte diese Studie, dass nach Beginn der ECMO-Unterstützung bei allen Patienten das freie Hämoglobin signifikant sank. Besonders war dies bei den VA-Patienten sichtbar - unabhängig vom Pumpen- und Kanülentyp [85].

Frei zirkulierendes Hämoglobin begünstigte neben der Aktivierung von Gerinnungsfaktoren und dem Komplementsystem die Thrombusbildung und somit systemische Thrombembolien, welche dann zur mechanischen Beeinträchtigung des ECMO-Kreislaufes führten [86]. Es bestand eine direkte Korrelation von hohen Spiegel des freien Hämoglobins und Thrombosen bei Patienten mit mechanischer Kreislaufunterstützung [86]. Freies Hämoglobin fördert wahrscheinlich den Gerinnungseffekt des von-Willebrand-Faktors (vWF), indem es in der Theorie die Spaltung besonders gerinnungsfördernder Von-Willebrand-Faktor-Multimere verhindert [86]. Dies spielt aber an ECMO sicherlich eine vernachlässigbare Rolle, da gerade diese hochmolekularen Multimere an ECMO typischerweise fehlen.

Die aktivierte Thromboplastinzeit und die Anti-Faktor Xa-Aktivität wurden außerdem durch erhöhte freie Hämoglobinwerte bei Patienten an ECMO beeinflusst. In einer Studie [89] war die aktivierte Thromboplastinzeit in den Proben mit erhöhten freien Hämoglobinwerten leicht kürzer, wobei diese um 5-20 Sekunden abhängig von den initialen Heparin- und freien Hämoglobinwerten verkürzt sein konnte. Ist die aktivierte Thromboplastinzeit verkürzt, so führt dies zu einer schnelleren Gerinnung des Blutes mit möglichen negativen Folgen für die Haltbarkeit des MO. Der Grund für die kürzere aktivierte Thromboplastinzeit war nicht bekannt, jedoch wurde die direkte Aktivierung von Blutgerinnungsfaktoren vermutet [89]. Außerdem vermindert freies Hämoglobin die antikoagulatorische Wirkung von unfraktioniertem Heparin [89].

Zusätzlich wird diskutiert, ob bei Hämolyse entstehendes fHb über eine ADP-Freisetzung und eine reduzierte NO-Verfügbarkeit Thrombozyten aktiviert [85,90].

Des Weiteren wird spekuliert, dass freies Hämoglobin Thrombosen an mit Fibrin belegten Oberflächen (z.B. an ECMO-Kanülen) hervorruft, indem es Wechselwirkungen zwischen vWF und dem Glykoprotein 1b α verstärkt [86]. Die Überwachung der freien Hämoglobinwerte wurde als effektive Methode zur Diagnostik von Pumpenkopfthrombosen dargestellt. In einer nachfolgenden Studie wurde ein Pumpenkopfthrombus durch eine signifikante Steigerung des freien Hämoglobinlevels um das zehnfache beschrieben; nach dem Wechsel des MO fielen die Spiegel wieder signifikant um das sechsfache. Patienten ohne MO-Wechsel zeigten signifikant geringere freie Hämoglobinwerte nach einer vergleichbaren Unterstützungszeit [33]. Auch in der folgenden Studie wurde festgestellt, dass steigende freie Hämoglobinwerte eine Pumpenkopfthrombose anzeigen [91]. Diese Aussagen decken sich somit mit den Ergebnissen unserer Studie.

4.3 Mobilisierung des Patienten mit positivem Einfluss auf die Laufzeit

Ein hoch signifikantes Ergebnis unserer Studie (Analyse 3) war, dass die Mobilisierung der Patienten an ECMO eine positive Korrelation mit der Laufzeit des MO hatte. Allerdings wurde hier nicht zwischen aktiver (willentlich durch den Patienten) und passiver (durch den Physiotherapeuten) Mobilisierung unterschieden.

Durch Physiotherapie am Bett und Bewegung der Extremitäten der Patienten kann einer Stase des Blutes und somit wahrscheinlich Thrombosierungen vorgebeugt werden.

Ob ein Patient eine Physiotherapie erhielt, hing vermutlich vom Sedierungslevel, dem Sauerstoffbedarf, der Muskelkraft, der Mitarbeit des Patienten, der Art der Kanülierung und auch der Verfügbarkeit des Personals ab [92]. Auch führte eine Vielzahl von Komorbiditäten

wie z.B. generelle Blutungsneigung, hämodynamische Instabilität, multiples Organversagen etc. zum Ausschluss aus dem Mobilisierungsprogramm [93].

Es ist daher davon auszugehen, dass diejenigen Patienten, bei denen eine Mobilisierung möglich war, sich in einem besseren gesundheitlichen Allgemeinzustand befanden. Bei diesem Patientenkollektiv kann man annehmen, dass ein geringeres Inflammations- bzw. Infektionsniveau vorlag; was wiederum zu einer geringeren Interaktion mit dem Gerinnungssystem führt und dadurch die Gefahr von Thrombosen und mechanischen Kompromittierungen des MO reduziert.

Allgemein bekannt ist, dass viele Stoffwechselerkrankungen wie Diabetes mellitus, arterielle Hypertonie, Arteriosklerose etc. durch körperliche Aktivität positiv beeinflusst werden können. Insofern ist es nicht verwunderlich, dass sowohl aktive als auch passive Mobilisierung den Stoffwechsel der Muskulatur und des Bindegewebes fördern und durch Interaktion mit allen biochemischen und physiologischen Prozessen einen positiven Einfluss auch auf den Blutstoffwechsel ausüben und diesen in gewissem Rahmen normalisieren. Somit könnte eine Mobilisierung des Patienten in jedweder Form innerhalb normaler Aktivitätsgrenzen auch einen positiven Einfluss auf die Laufzeit des MO haben.

Generell ist davon auszugehen, dass eine frühe Mobilisierung des Patienten in der Regel einen positiven Einfluss auf den Krankheitsverlauf hat und mit hoher Wahrscheinlichkeit die Thrombose-Gefahr im Körper reduziert, was auch bei Izcovich et. al. [94] deutlich wurde. In Zentren, in denen aktive bzw. passive Mobilisierung zum Behandlungsspektrum bei ECMO-Patienten gehört, sollte daher die Thrombosegefahr für Patienten geringer und das Outcome in aller Regel besser sein.

Jedoch muss man sich die Frage stellen, ob tatsächlich die Mobilisierung des Patienten einen positiven Einfluss auf die Laufzeit des MO hat oder einfach nur die Tatsache, dass mobilisierbare Patienten insgesamt gesünder sind.

4.4 Gabe von Blutprodukten

Unter die Gabe von Blutprodukten fiel in dieser Arbeit explizit nur die Gabe von Thrombozyten-, Erythrozytenkonzentraten und Fresh Frozen Plasma (FFP). Die Ergebnisse unserer Studie bezüglich dieser Blutprodukte waren nicht einfach zu interpretieren, da ihr Einfluss auf die Haltbarkeit des MO teilweise konträr war. Jedoch stellten bei all unseren Analysen die Blutprodukte einen Faktor mit signifikantem Einfluss dar; weshalb man sie nicht außer Acht lassen sollte. Auch in Auswertungen, die vor den in unserer Studie veröffentlichten Analysen durchgeführt wurden, wurden Blutprodukte immer als Faktor mit einer gewissen

Relevanz dargestellt. Für jeden Patienten wurde die Summe der Erythrozyten-, Thrombozytenkonzentrate und Fresh Frozen Plasma bezogen auf die ganze Behandlung notiert. Eine Limitation der Ergebnisse unserer Auswertung der Blutprodukte war jedoch, dass diese nur als Gesamtsumme über die komplette Dauer der Behandlung vorlagen und nicht tagesaktuell notiert wurden. Dadurch konnten wir sie nur als Gesamtsumme, also als durchschnittliche Blutprodukte pro Tag oder als Blutprodukte anteilig auf den 1. MO berechnen. Natürlich war uns bewusst, dass eine Umrechnung der Gesamtsumme der Blutprodukte auf einen Tagesdurchschnitt bzw. bezogen auf den 1. MO mit einer relevanten Ungenauigkeit einhergeht. Für zukünftige Studien würde somit eine tagesaktuelle Dokumentation der Gabe von Blutprodukten einen erheblichen Vorteil bringen. Allein aus der notierten Gesamtsumme der Blutprodukte wird jedoch nicht klar, ob ein Patient ein akutes Blutungsereignis wie z.B. eine Operation mit Transfusionsbedarf hatte oder ob der Patient durch den Blutproduktverbrauch am ECMO-Kreislauf an sich immer wieder Blutprodukte benötigte. Auch der exakte Zeitpunkt der Bluttransfusion wurde hieraus nicht ersichtlich. Aus unserer Erfahrung heraus wissen wir, dass Blutungen an ECMO zumeist ein Spätphänomen darstellen.

4.4.1 Gabe von Thrombozytenkonzentraten

Die Gabe von Thrombozytenkonzentraten hatte in allen Analysen einen Einfluss auf die Laufzeit des MO. In Analyse 2 und 3 ergab sich ein positiver Einfluss bei VA ECMO-Patienten. Bei Analyse 1 zeigte sich ein negativer Einfluss sowohl bei VA- und VV ECMO-Patienten. Blutungen während einer ECMO-Therapie sind eine weit verbreitete Komplikation; davon wird in der Literatur in bis zu 40 % aller Fälle berichtet [95]. Gründe für Blutungen mit konsekutivem Bedarf an Transfusionen können die systemische Antikoagulation, präexistente Erkrankungen oder der ECMO-Kreislauf selbst gewesen sein. All diese Faktoren und die Veränderung der Thrombozyten bzw. anderer Blutzellen führten zu einem Verbrauch und zu einer Funktionseinschränkung von Blutzellen [95]. Die verminderte Menge von Thrombozyten war in der Regel auf deren Verbrauch und die verringerte Produktion zurückzuführen. VA ECMO-Patienten, darunter besonders Patienten nach Herzoperation, hatten einen größeren Transfusionsbedarf von Erythrozyten, Thrombozyten und Fresh Frozen Plasma als VV ECMO-Patienten [95].

Sinkende Thrombozyten-Werte wurden als Anzeichen für einen bevorstehenden MO-Wechsel gesehen [33,96]. Der Grund dafür könnte ein erhöhter Thrombozyten-Verbrauch durch eine Aktivierung der Blutgerinnung innerhalb des MO sein. Thrombozyten spielen grundsätzlich

eine wichtige Rolle bei der Blutgerinnung besonders bei der primären Hämostase und Thrombusbildung. Man könnte sich vorstellen, dass Thrombozytenkonzentrate nur dann gegeben wurden, wenn der Patient zu wenig funktionierende Thrombozyten hatte und dessen Blutgerinnung somit nur eingeschränkt leistungsfähig war. Dadurch würde natürlich die Thrombusbildung nicht so schnell voranschreiten und die Laufzeit der MO würde positiv mit einer TK-Gabe korrelieren.

Transfusionen von Thrombozyten gehen jedoch auch mit unerwünschten Reaktionen und einer Aktivierung des Immunsystems einher. Es entstehen umso mehr prothrombotische wie auch entzündungsfördernde Mediatoren, je länger die Thrombozytenkonzentrate gelagert werden [97]. Somit könnten transfundierte Thrombozyten auch ein Risiko für entstehende Thromben und einen verfrühten MO-Wechsel darstellen.

Signifikant mehr venöse und arterielle Thromboembolien und eine erhöhte Sterblichkeit wurden z.B. bei Malignompatienten im Zusammenhang mit der Gabe von Thrombozytenkonzentraten beobachtet [97,98].

Das durchschnittliche tägliche Transfusionsvolumen des Vortages korrelierte positiv mit dem täglichen Blutungs- bzw. Thromboserisiko, der Sterblichkeit und Komplikationen an ECMO [99]. Dies kann u.a. daran liegen, dass natürlich Patienten mit einem erhöhten Transfusionsbedarf in der Regel kränker waren und somit auch das Sterblichkeitsrisiko und andere Komplikationen erhöht waren. Der tägliche durchschnittliche Thrombozytenwert hatte jedoch keinerlei Einfluss darauf [99]. Hinsichtlich der Thrombosen konnte nicht festgestellt werden, ob die Transfusion der Thrombozyten per se der Grund für die entstehenden Thrombosen war, oder ob eine bereits begonnene Thrombusbildung mit Verbrauch von Thrombozyten und der dadurch nötigen Folge der Transfusion von Thrombozyten dafür verantwortlich war [99].

Thrombozyten-Transfusionen wurden vor allem Patienten mit anhaltenden Blutungen bzw. starkem Thrombozytenverbrauch gegeben [99]. Die Gabe von Thrombozytenkonzentraten galt daher als Marker für Patienten mit Blutgerinnungsstörungen wie Thrombosierungen und gleichzeitigen diffusen Blutungen [97].

Man kann also sagen, dass der Parameter „Gabe von Thrombozyten“ als Marker bzw. Selektionsmittel für Patienten mit Blutungen oder Thrombosen gesehen werden kann. Es ist allerdings nicht auszuschließen, dass die gegebenen Thrombozytenkonzentrate per se durch ihre Verabreichung Thrombosen hervorrufen. Man muss davon ausgehen, dass Thrombozytengaben auch die Gefahr der Thrombusbildung im MO erhöhen und Auswirkungen auf die Haltbarkeit des Oxygenators haben. Dies muss allerdings noch näher untersucht werden.

Die Ergebnisse zur Gabe von Thrombozytenkonzentraten stellten sich je nach Analyse sowohl positiv als auch negativ für die Haltbarkeit des MO dar. Durchaus besteht auch die Möglichkeit, dass die Gabe von Thrombozytenkonzentraten ein zufälliges statistisches Ergebnis darstellt, welches sich durch den Charakter der Auswertung (mehrere Analysen mit verschiedenen Filterungen) ergeben hat.

4.4.2 Gabe von Erythrozytenkonzentraten

Auch die Gabe von Erythrozytenkonzentraten als Ergebnis unserer Auswertung war nicht einfach zu interpretieren. Die Summe der Erythrozytenkonzentrate pro Tag hatte bei den VV ECMO-Patienten in Analyse 2 und 3 einen höchst signifikant positiven Einfluss auf die Laufzeit des MO. Bei den VA ECMO-Patienten hatte die Summe der Erythrozytenkonzentrate pro Tag einen signifikant negativen Einfluss auf die Laufzeit des MO.

In einer Studie von Lin Shih-Yi et al. wurden vier Gründe genannt, warum Transfusionen von Erythrozyten venöse Thrombembolien auslösen können. Erstens: Ein erhöhter Hämatokrit per se ist ein Grund für ein erhöhtes Risiko einer Thrombusformation. Zweitens: Erythrozyten erhöhen die kollageninduzierte Reaktionsfreudigkeit der Thrombozyten. Drittens: Es wird von einer besseren Verteilung der Erythrozyten bei transfundierten Patienten mit einem damit einhergehenden erhöhten Risiko für venöse Thrombembolien berichtet. Viertens: Erythrozyten erfahren bei ihrer Lagerung Membranveränderungen und Hämolyse. Dies kann dann aufgrund der Freisetzung von Phosphatidylethanolamin und Hämoglobin zu einer gesteigerten intravaskulären Thrombusformation führen [100].

Weiterhin spielte das von Erythrozyten freigesetzte ADP für die Thrombozytenaggregation eine wesentliche Rolle [101]. Somit könnte eine Erythrozytengabe eine Steigerung der Thrombozytenaggregation bewirken.

Allerdings wurde kein Zusammenhang zwischen Erythrozytentransfusionen und arteriellen sowie venösen Thrombosen festgestellt. Jedoch wurde ein Zusammenhang mit Komorbiditäten und chirurgischen Eingriffen festgestellt [102].

Erythrozyten-Transfusionen führten hauptsächlich zu prothrombotischen Zuständen [103]. Ein erniedrigter Hämatokrit war mit Blutungen, ein erhöhter Hämatokrit mit Thrombusformation assoziiert [103]. Mikrovesikel, welche teilweise bei der Lagerung von Erythrozyten entstehen, hatten stark gerinnungsfördernde Effekte [103]. Aufgrund der rheologischen Eigenschaften sammelten sich Erythrozyten bei höherer Erythrozytenkonzentration (z.B. nach Erythrozyten-Transfusion) in der Mitte der Blutgefäße und verdrängten die Thrombozyten an den Gefäßrand.

Jedoch waren die Wirkungen der Erythrozyten auf die Blutgerinnung komplex und sowohl pro- wie antikoagulatorisch; dies muss noch weiter untersucht werden [103].

Zusätzlich wurde aber auch bei Patienten mit größeren chirurgischen Eingriffen und Erythrozyten-Transfusionsbedarf (z.B. im Bereich der Kardiochirurgie) ein Zusammenhang mit erhöhten freien Hämoglobinwerten festgestellt [85], der in unserer Auswertung ebenfalls als Parameter mit Einfluss auf die Laufzeit des MO erkannt wurde.

Vermutlich war der Grund für unsere Ergebnisse nicht die Erythrozytenkonzentrate an sich, sondern die damit einhergehenden rheologische Effekte, welche mit der Konzentrationserhöhung durch Erythrozytengabe bzw. dem anämischen Zustand des Patienten vor der Transfusion verbunden sind. Somit kann man auch vermuten, dass die Gabe von Erythrozytenkonzentraten bei VV ECMO ein Marker für anämische Patienten und bei VA ECMO für Patienten mit akuten Blutungen ist.

Bei VV ECMO-Patienten basierte die Indikation zur Transfusion zum einen auf der nativen Lungenfunktion, zum anderen auf der angestrebten O₂-Transferkapazität über den MO. Der chronisch erniedrigte Hämatokrit hat, wie bereits oben beschrieben wurde, positive rheologische Eigenschaften und ein niedrigeres Thromboserisiko.

VA ECMO-Patienten wiesen im Gegensatz zu VV ECMO-Patienten deutlich seltener eine chronische Anämie mit verringertem Hämatokrit auf; Transfusionsgrund waren hier vielmehr akute Blutungsereignisse. Somit korrelierte bei VA-Patienten ein niedriger Hämoglobinwert, der in diesem Kollektiv eine gänzlich andere Situation widerspiegelte und weitere invasive Interventionen nach sich zog, negativ mit der Haltbarkeit des MO, während dies bei VV-Patienten gegensätzlich war.

4.5 Überprüfung des Berechnungsalgorithmus von MM

Alle Parameter mit signifikantem Einfluss auf die Laufzeit des 1. MO beim Patientengut 2010-2019 aus den Analysen 1-3 wurden auch an Patienten der Jahre 2020/2021 überprüft. Dabei hätten wir erwartet, dass die signifikanten Parameter bei der Auswertung des Patientengutes 2010-2019 einen Rückschluss auf die Laufzeit der MO des Patientengutes 2020/2021 zulassen würden. Leider wurden unsere Erwartungen nicht bestätigt. Allerdings muss an dieser Stelle erwähnt werden, dass das Patientengut der Jahre 2020/2021 ein sehr besonderes Kollektiv darstellte. Vor allem die VV-Patienten der Jahre 2020/2021 wurden durch die Corona-Pandemie stark beeinflusst (77,5 % COVID-19-Patienten). Die VA-Patienten waren nur zu 10,5 % COVID-19-Patienten. Im Gegensatz dazu ist das Patientengut 2010-2019 von COVID-19-Patienten kaum beeinflusst worden. Wie in 4.1. bereits erwähnt, hatte COVID-19 unter anderem

einen Einfluss auf das Blutgerinnungssystem und die D-Dimer-Level, wodurch die Vergleichbarkeit der Patienten aus dem Jahr 2010-2019 mit den Patientengut 2020/2021 eingeschränkt war.

Noch dazu ist aufgrund teils nicht untersuchter Parameter das Patientengut stark gefiltert und somit selektiert worden. Für die Überprüfung des Algorithmus waren deshalb bei VA-Patienten leider nur ca. 25 % (38/151) verwendbar, während bei VV-Patienten ca. 74 % (40/54) verwendbar waren.

Sowohl die notwendige Selektion des Patientengutes als auch die Beeinflussung durch die Corona-Pandemie stellten ungünstige Bedingungen für die Überprüfung der Parameter am Patientengut 2020/2021 dar. Letztendlich konnte der Einfluss unserer relevanten Parameter (2010-2019) auf die Laufzeit des 1. MO des Patientengut nicht bei einem deutlich kleineren Patientengut der Jahre 2020/2021 bestätigt werden.

5 Zusammenfassung

Ziel dieser Arbeit war es Parameter zu finden, die alleine oder auch in Kombination mit anderen Parametern einen Einfluss auf die Laufzeit des MO in der ECMO-Therapie haben. Parameter, welche die Haltbarkeit des MO signifikant beeinflussten, waren D-Dimere, freies Hämoglobin, die Mobilisierung des Patienten und die Transfusion von Blutprodukten.

Erhöhte oder steigende D-Dimer-Spiegel der Patienten waren in unserer Studie mit einer kürzeren Laufzeit des MO assoziiert. Der Parameter D-Dimere ist ein relativ unspezifischer Laborwert, welcher unserer Meinung nach vor allem ein Marker für eine gesteigerte Gerinnungsaktivität und für die gesamte Krankheitsschwere des Patienten darstellt. Somit ist durchaus denkbar, dass durch erhöhte oder steigende D-Dimere ein Patientenkollektiv mit eingeschränkter bzw. verkürzter Laufzeit des MO widergespiegelt wird. Eine Kausalität konnte jedoch nicht gezeigt werden.

Erhöhte freie Hämoglobinwerte gemessen am 1. Tag an ECMO hatten sowohl bei VA- als auch VV ECMO-Patienten in unserer Studie eine negative Korrelation mit der Laufzeit des 1. Membranoxygenators. Passend zu unseren Ergebnissen gibt es andere Studien [86], welche über einen Zusammenhang von erhöhten freien Hämoglobinwerten und einer entstehenden Thrombusbildung mit darauffolgender Verstopfung des MO im ECMO System und am Patienten berichten. Die freien Hämoglobinwerte werden bereits als effektive Methode zur Diagnostik von Pumpenthrombosen dargestellt [33]. Nach unseren Ergebnissen liegt es nahe, dass die freien Hämoglobinwerte bereits am 1. Tag an ECMO oder sogar vor ECMO auch als Marker für einen wahrscheinlich früher anstehenden Wechsel bzw. ein kürzeres Wechselintervall des MO gesehen werden können. Dies muss allerdings nochmal in weiteren Untersuchungen bestätigt werden.

Ein hoch signifikantes Ergebnis unserer Studie (Analyse 3) war, dass die Mobilisierung der Patienten eine positive Korrelation mit der Laufzeit des MO hatte. Trotz wahrscheinlich positiver Effekte der Mobilisierung für den Patienten glauben wir nicht, dass nur durch eine Mobilisierung die Laufzeit des MO an ECMO beeinflusst werden kann. Vielmehr vermuten wir hier eine Selektion eines gesünderen Patientenguts, bei dem eine Mobilisierung grundsätzlich möglich war.

Die Gabe von Blutprodukten hatte bei allen Analysen einen signifikanten Einfluss auf die Laufzeit des MO, allerdings teilweise in diametraler Richtung, so dass dieser Parameter schwer zu interpretieren ist. Dennoch sind wir der Meinung, dass die Gabe von Blutprodukten durchaus ein interessanter Parameter für die Prognose von Laufzeiten des MO sein könnte, jedoch wären auch diesbezüglich weitere Untersuchungen nötig.

In Analyse 1 wurde von uns ein Parameter definiert, der die Funktionstüchtigkeit des Blutgerinnungssystems des Patienten beschreiben sollte (siehe 2.3.1, Tabelle 3). Dieser Parameter wurde entgegen unserem Erwarten in der multivariaten Analyse 1 nicht als Parameter mit Einfluss auf die Laufzeit des 1. MO dargestellt.

Bei der Überprüfung der Parameter (Patientengut 2010-2019) mit signifikantem Einfluss auf die Laufzeit des MO am Patientengut der Jahre 2020/2021 konnte keine Korrelation mit dem Wartungszyklus des MO festgestellt werden.

6 Anhang

6.1 Signifikante Parameter der Analyse 1

VV: C-Statistik: Ohne: 0.7814714. empirisch_eingeschränkt: 0.7844687. empirisch_alle: 0.7841962.

VA1: C-Statistik: Ohne: 0.7279164. empirisch_eingeschränkt: 0.8115307. empirisch_alle: 0.8111935.

VA2: C-Statistik: Ohne: 0.921. empirisch_eingeschränkt: 0.855. empirisch_alle: 0.857.

VA3: C-Statistik: Ohne: 0.891201. empirisch_eingeschränkt: 0.8555291. empirisch_alle: 0.8555291.

C-Statistik im Allgemeinen ca. 80 %-92 % (VA), ca. 78 % (VV)

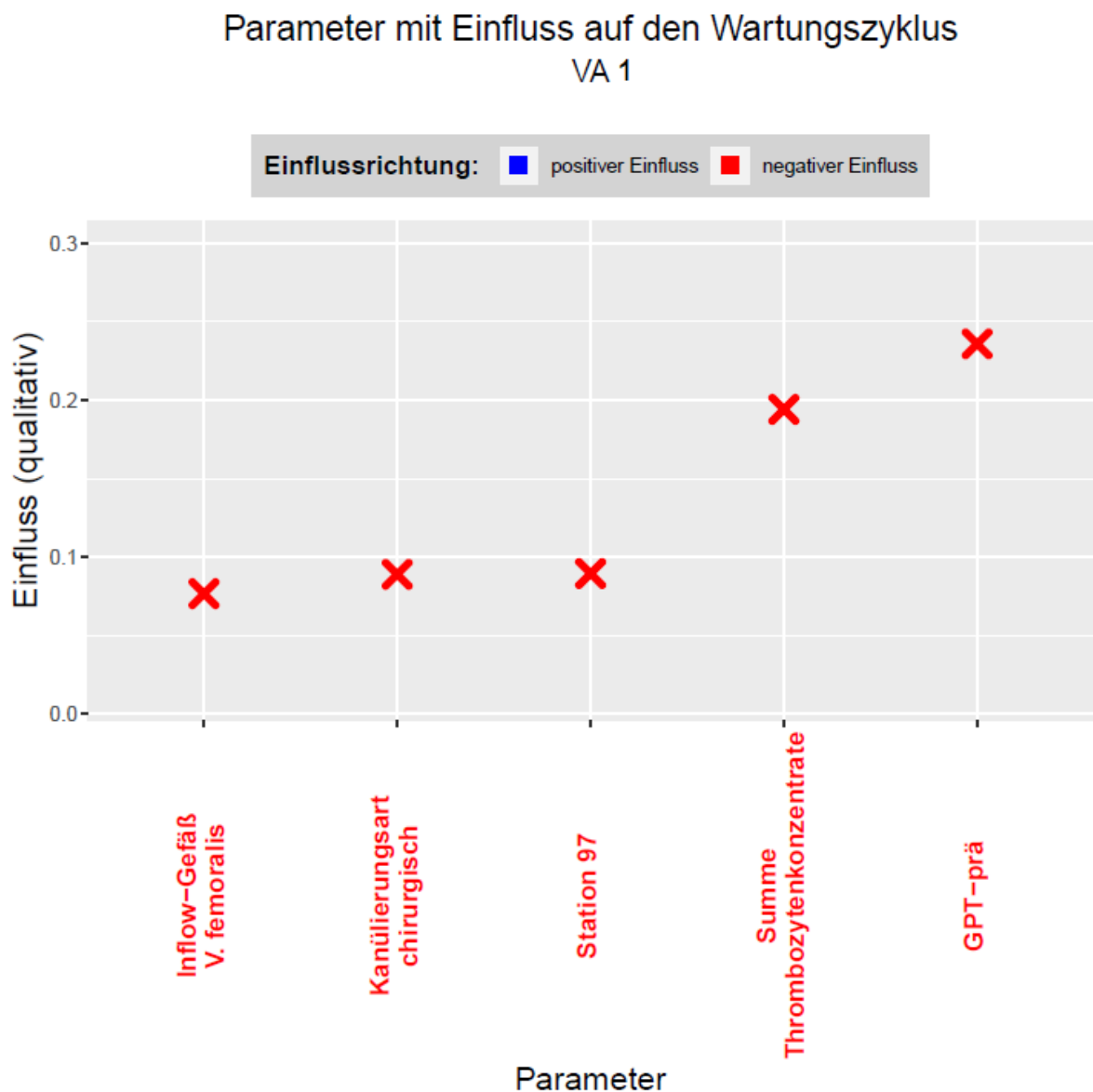


Abbildung 7 Analyse 1. Parameter mit Einfluss auf die Laufzeit des 1. MO in Modell VA1.

Parameter mit Einfluss auf den Wartungszyklus VA 2

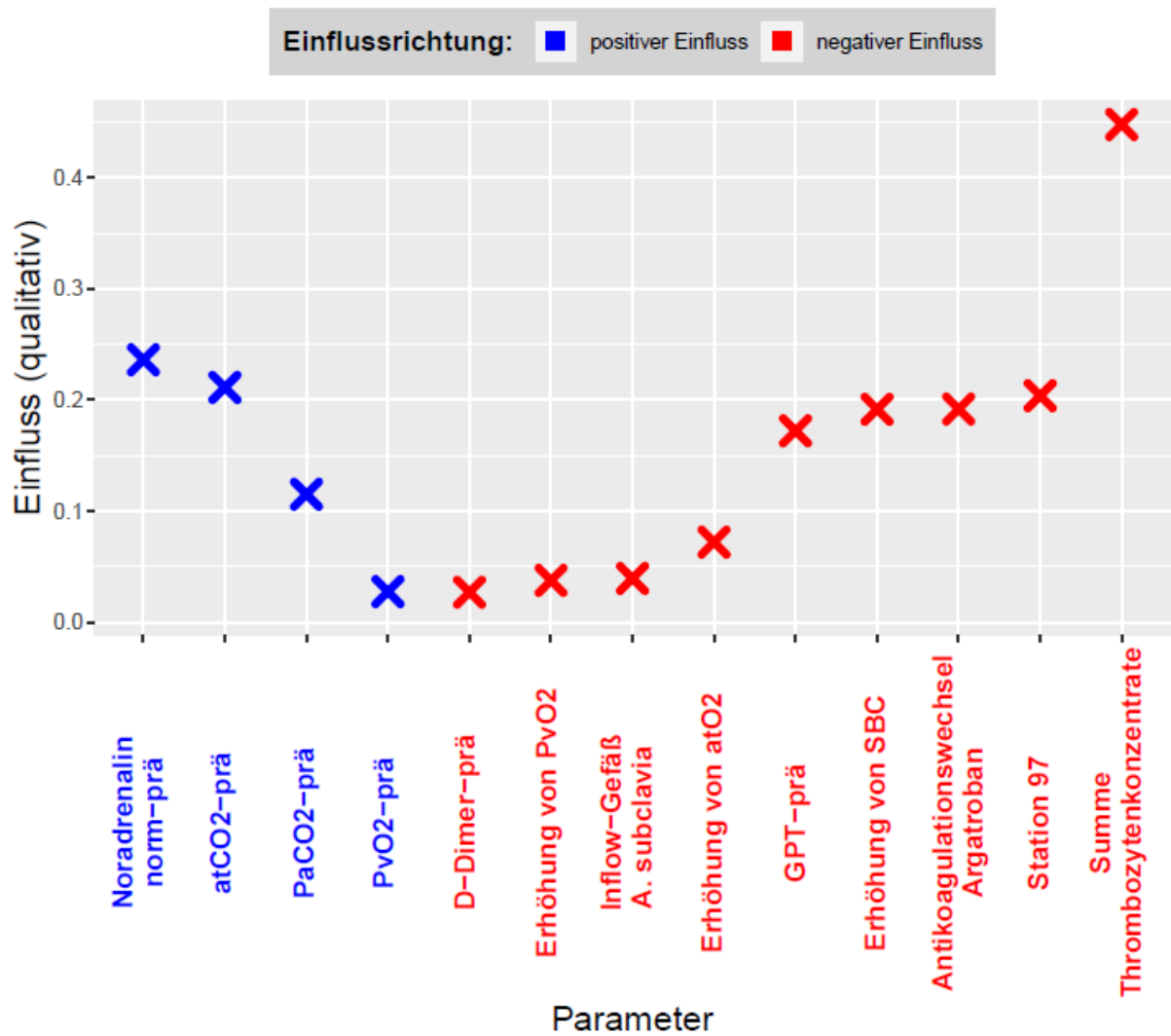


Abbildung 8 Analyse 1. Parameter mit Einfluss auf die Laufzeit des 1. MO in Modell VA2.

Parameter mit Einfluss auf den Wartungszyklus VA 3

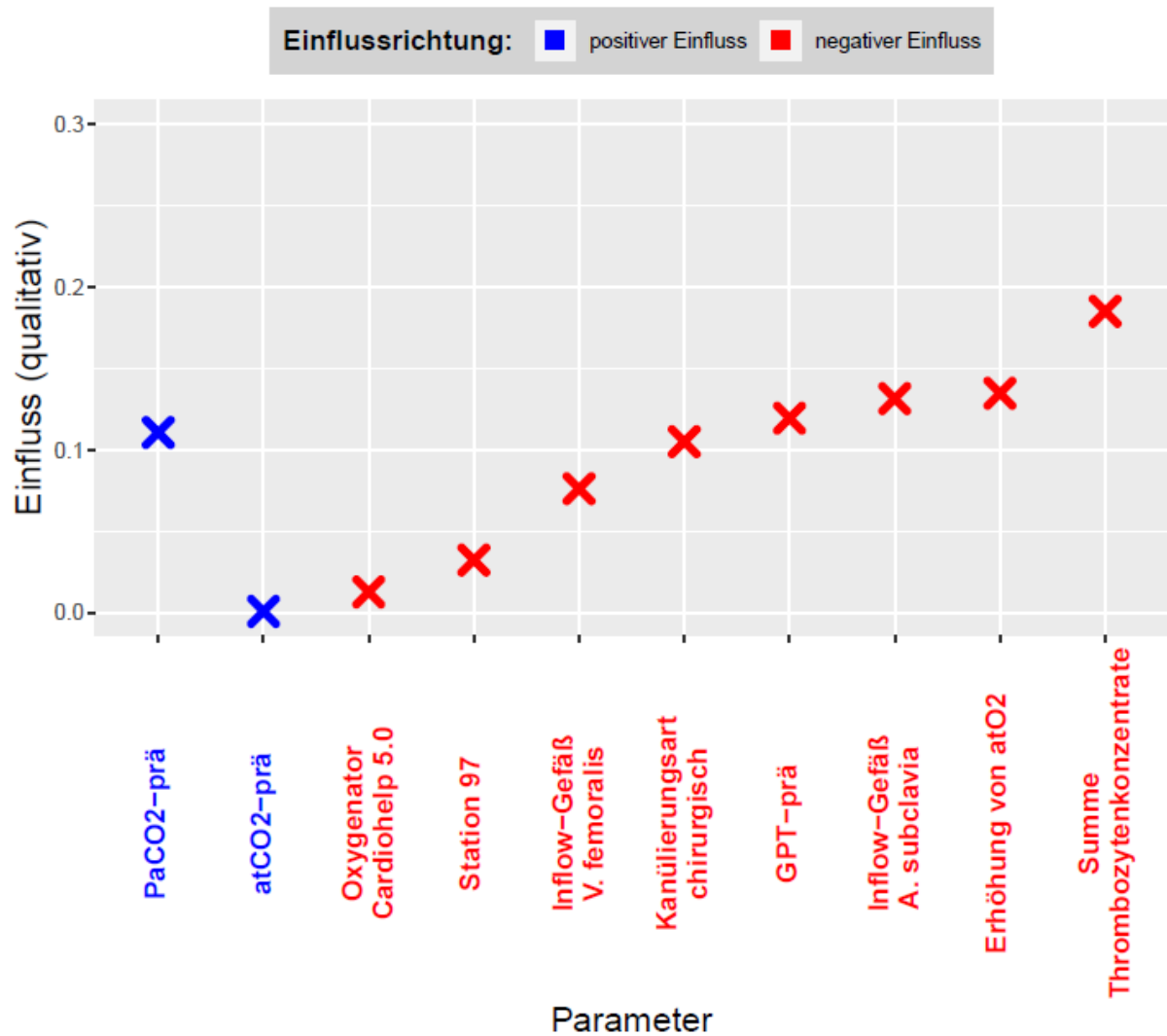


Abbildung 9 Analyse 1. Parameter mit Einfluss auf die Laufzeit des 1. MO in Modell VA3.

Parameter mit Einfluss auf den Wartungszyklus VV

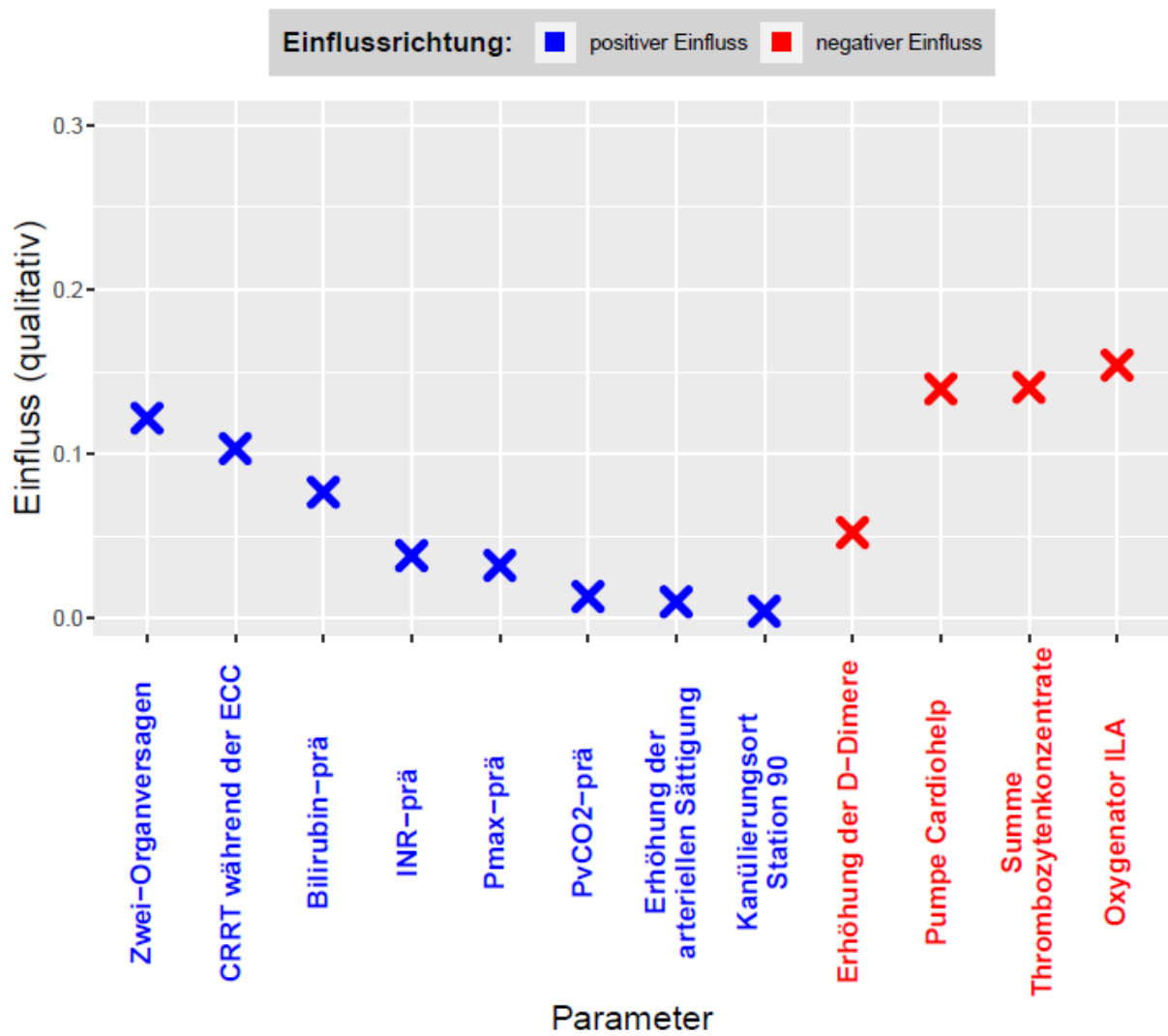


Abbildung 10 Analyse 1. Parameter mit Einfluss auf die Laufzeit des 1. MO in Modell VV.



Abbildung 11 Darstellung von Korrelation verschiedener Patientenparameter miteinander. Blau sind positive und rot negative Korrelationen. Je intensiver die Farbe ist, desto stärker ist die Korrelation ausgeprägt.

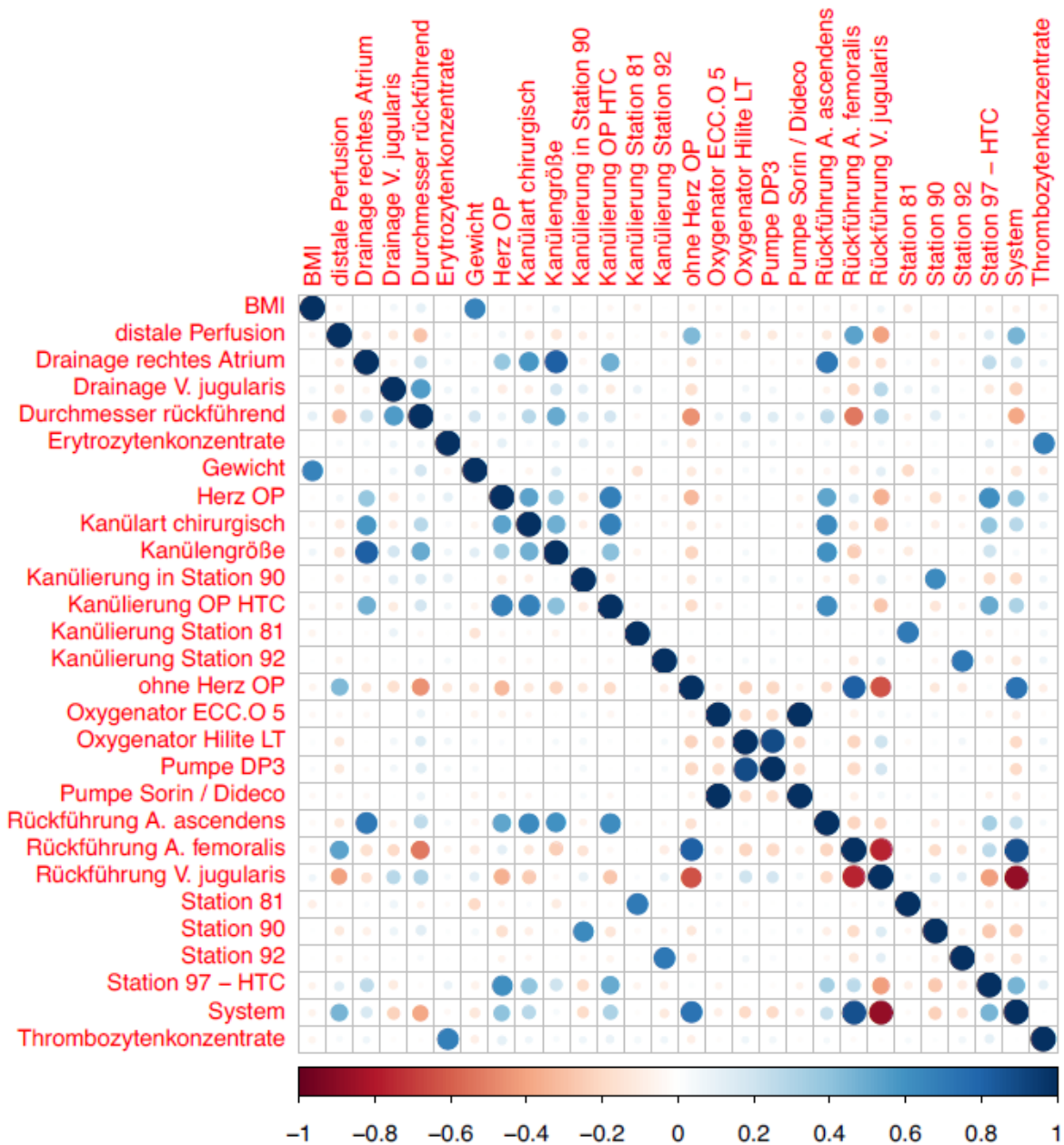


Abbildung 12 Darstellung von Korrelation verschiedener Patientenparameter miteinander. Blau sind positive und rot negative Korrelationen. Je intensiver die Farbe ist, desto stärker ist die Korrelation ausgeprägt.

6.2 Signifikante Parameter der Analyse 2

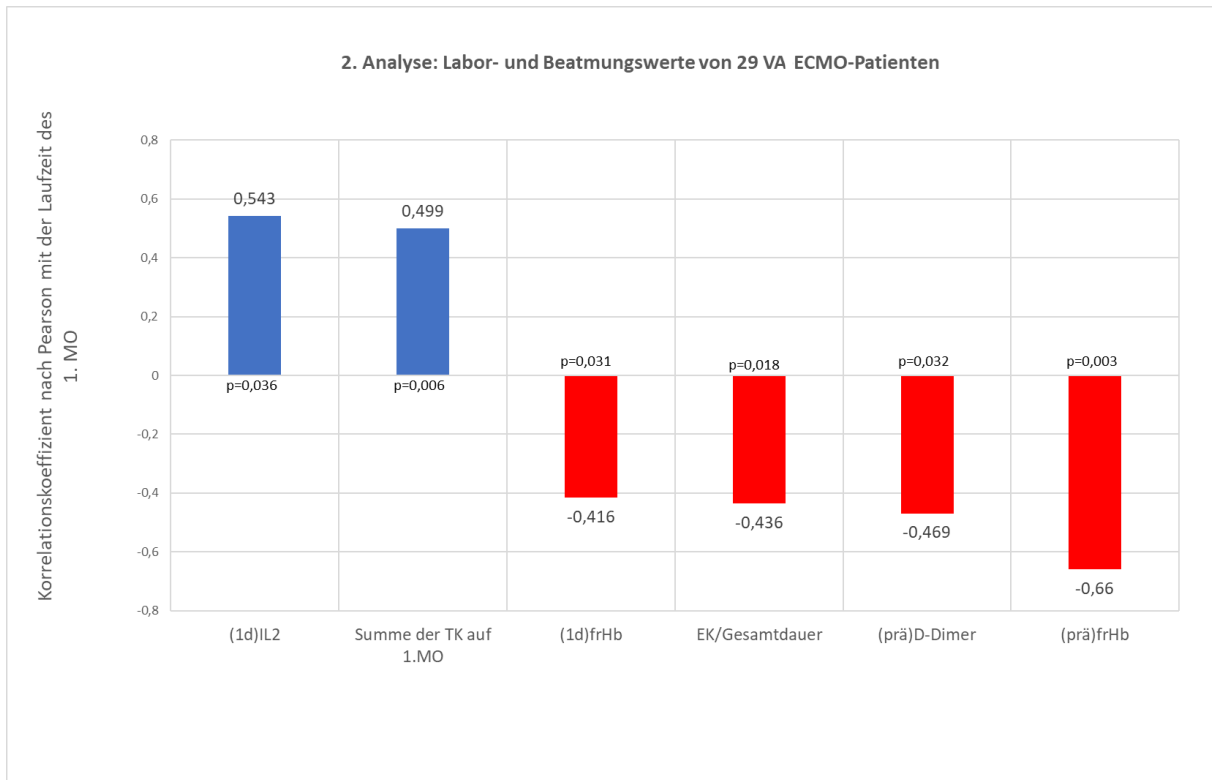


Abbildung 13 Analyse 2. Labor- und Beatmungs-Parameter mit signifikantem Einfluss auf die Laufzeit des 1. MO von 29 VA ECMO-Patienten.

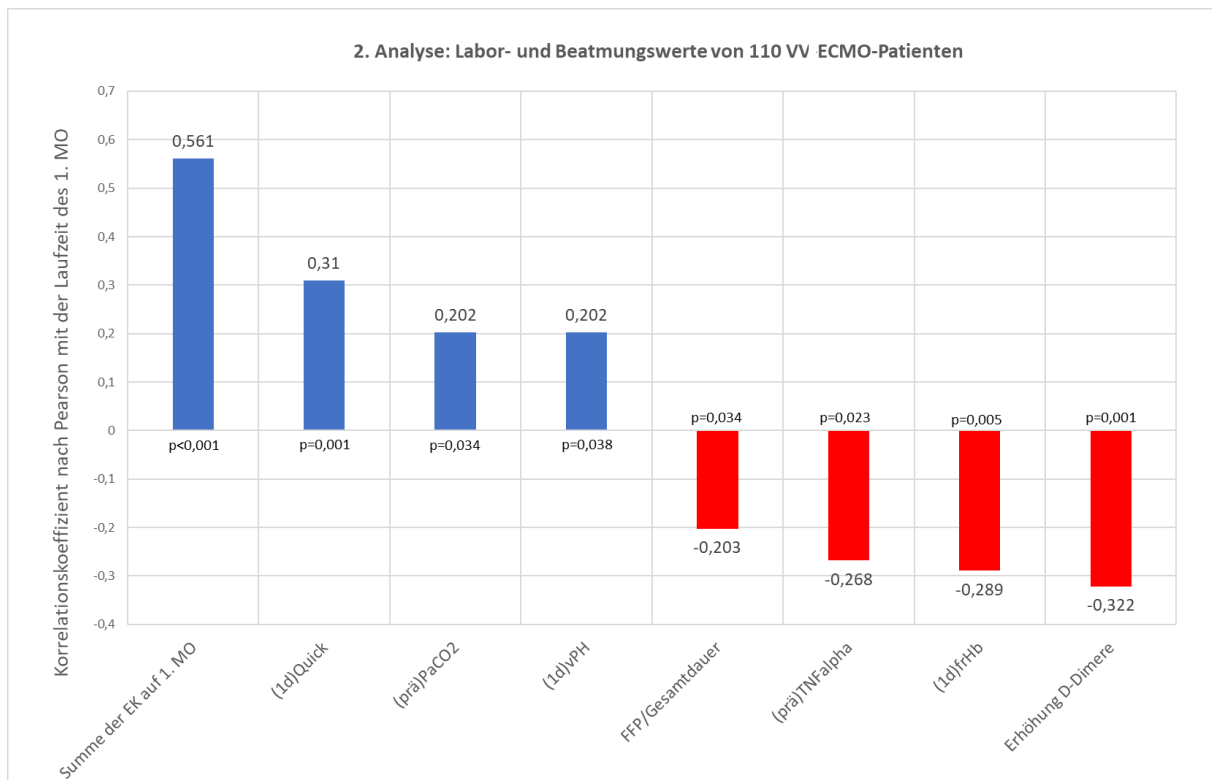


Abbildung 14 Analyse 2. Labor- und Beatmungs-Parameter mit signifikantem Einfluss auf die Laufzeit des 1. MO von 110 VV ECMO-Patienten.

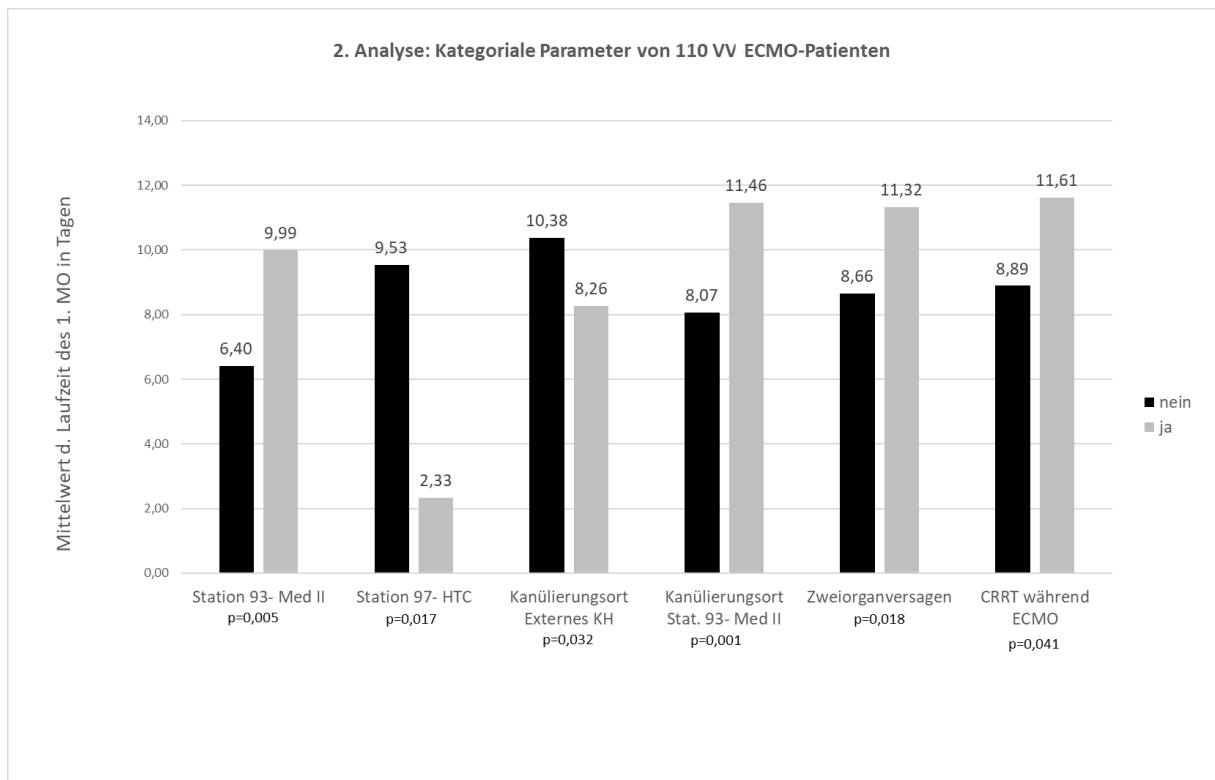


Abbildung 15 Analyse 2. Kategoriale Parameter mit signifikantem Einfluss auf die Laufzeit des 1. MO von 110 VV ECMO-Patienten.

6.3 Signifikante Parameter der Analyse 3

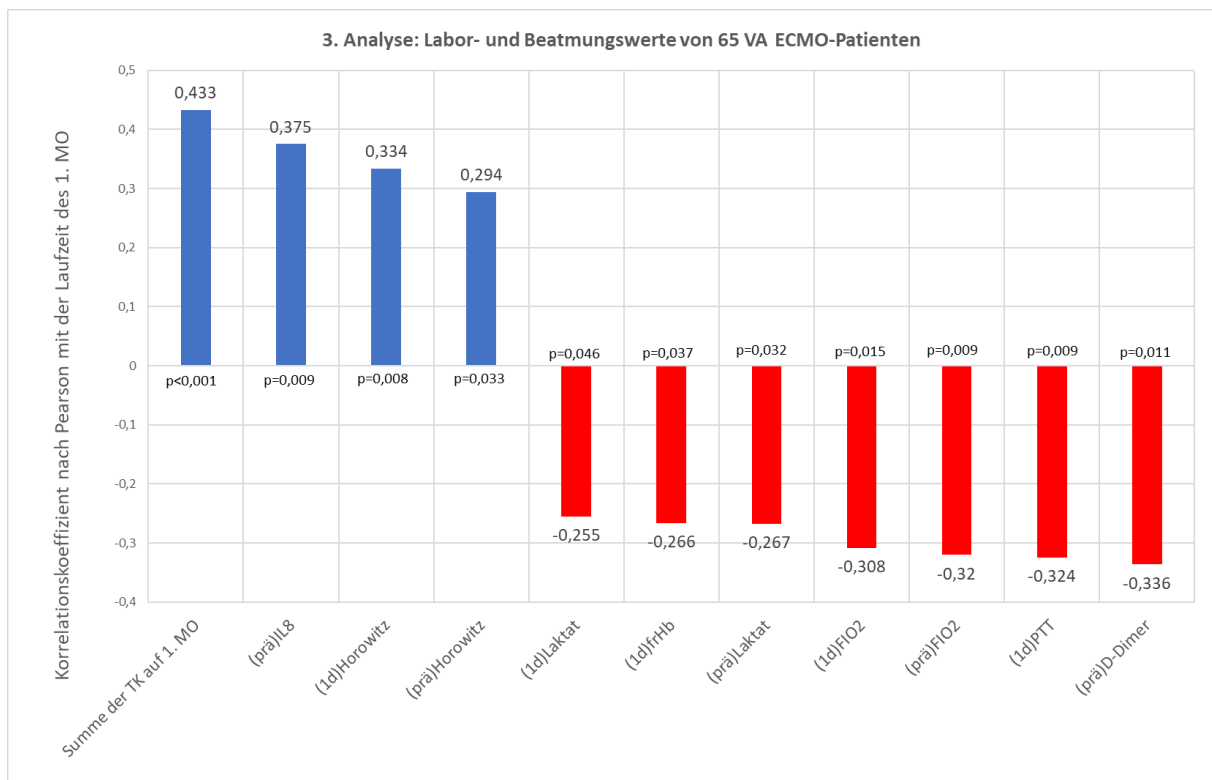


Abbildung 16 Analyse 3. Labor- und Beatmungs-Parameter mit signifikantem Einfluss auf die Laufzeit des 1. MO von 65 VA ECMO-Patienten.

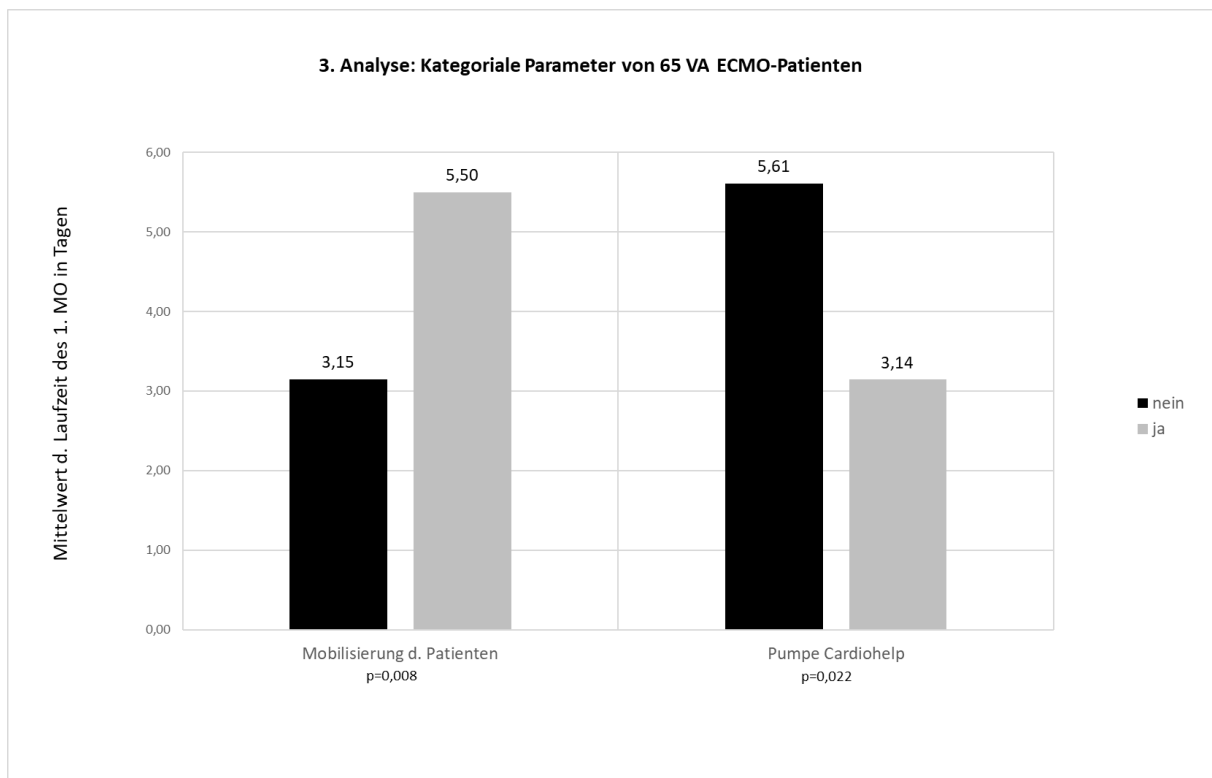


Abbildung 17 Analyse 3. Kategoriale Parameter mit signifikantem Einfluss auf die Laufzeit des 1. MO von 65 VA ECMO-Patienten.

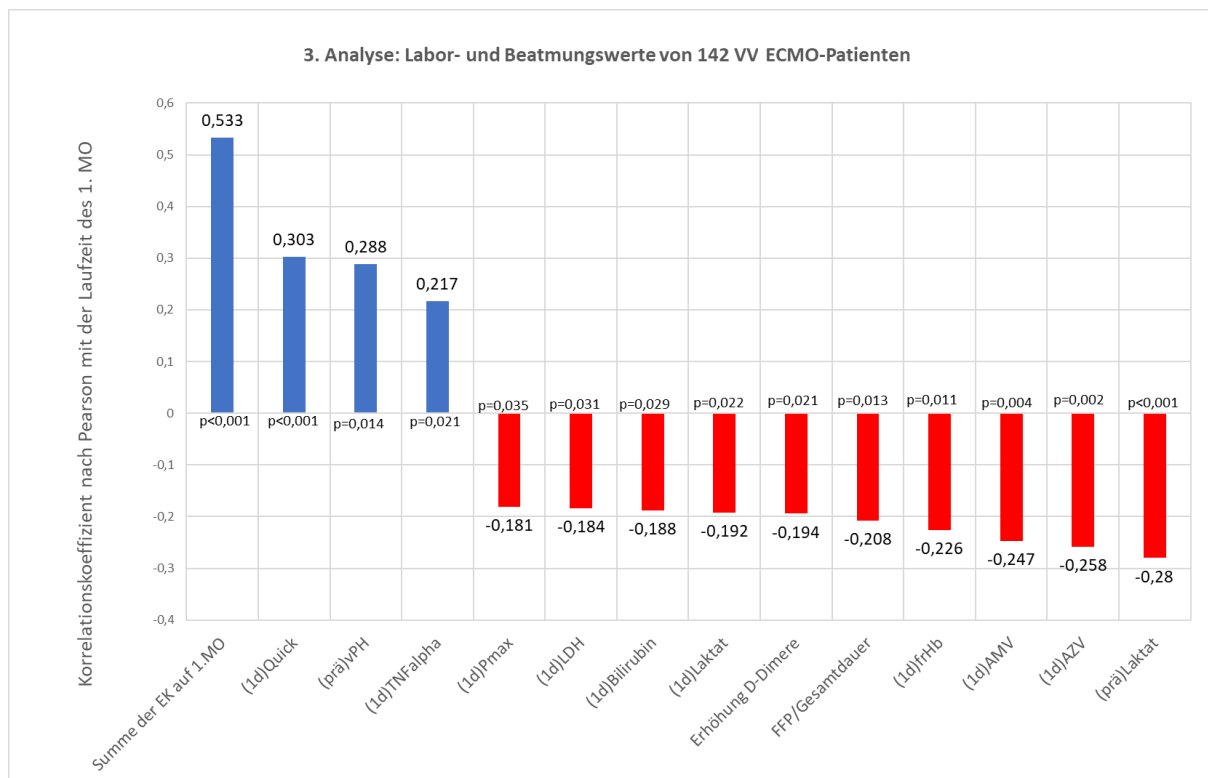


Abbildung 18 Analyse 3. Labor- und Beatmungs-Parameter mit signifikantem Einfluss auf die Laufzeit des 1. MO von 142 VV ECMO-Patienten.

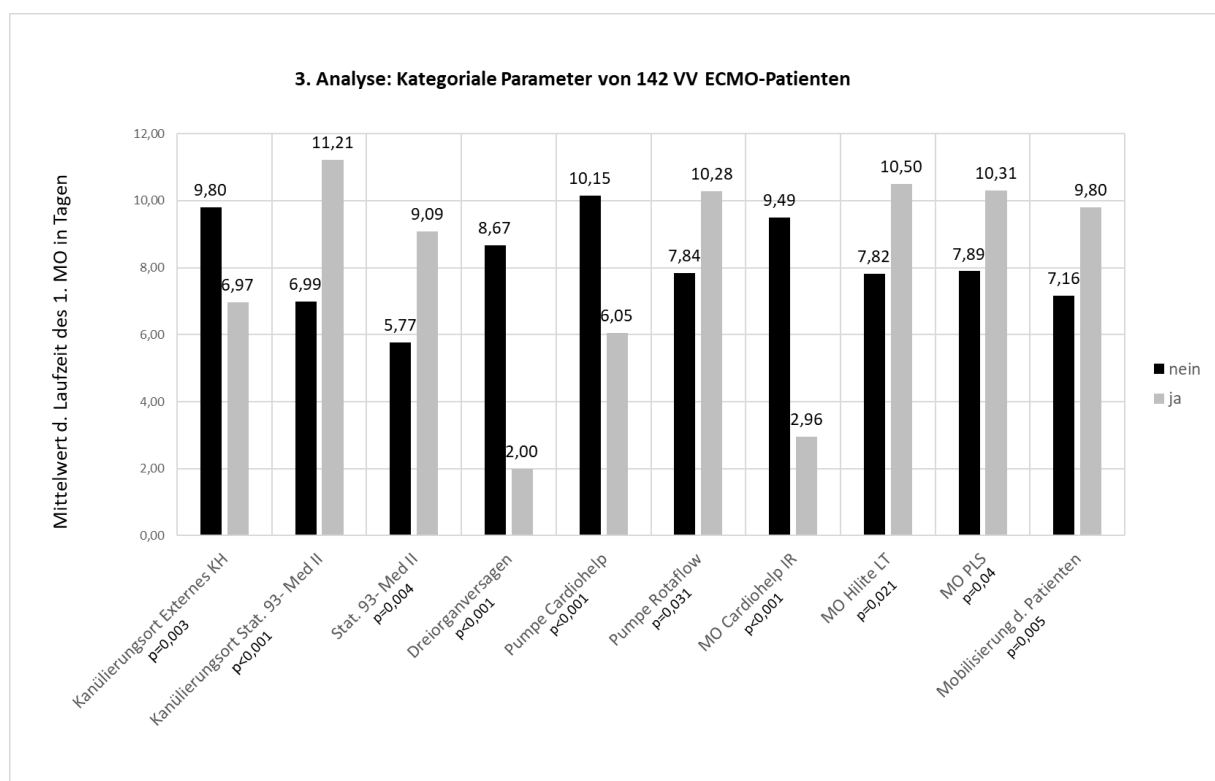


Abbildung 19 Analyse 3. Kategoriale Parameter mit signifikantem Einfluss auf die Laufzeit des 1. MO von 142 VV ECMO-Patienten.

6.4 Zusammenfassung der Ergebnisse aller Analysen dieser Arbeit mit angegeben Korrelationswerten und zugehörigen p-Werten

Positiver Einfluss auf die Laufzeit des 1. MO Negativer Einfluss auf die Laufzeit des 1. MO	Analyse 1	Analyse 2	Analyse 3
		Korrelationswert (p-Wert)	Korrelationswert (p-Wert)
D-Dimere	VV: Erhöhung d. D-Dimere VA: (prä)D-Dimere	VV: Erhöhung der D-Dimere: -0,322 (p= 0,001) VA: (prä)D-Dimere: -0,469 (p= 0,032)	VV: Erhöhung der D-Dimere: -0,194 (p= 0,021) VA: (prä)D-Dimere: -0,336 (p= 0,011)
Freies Hämoglobin	Parameter wurde nicht gezogen	VV: (1d)fHb: -0,289 (p= 0,005) VA: (prä)fHb: -0,66 (p= 0,003) (1d)fHb: -0,416 (p= 0,031)	VV: (1d)fHb: -0,226 (p= 0,011) VA: (1d)fHb: -0,266 (p= 0,037)
Mobilisierung des Patienten	Parameter wurde nicht analysiert	VV: p= 0,09 VA: p= 0,11	VV: p= 0,005 VA: p= 0,008
Gabe von Blutprodukten	VV: Summe der TK/(Gesamtdauer+1) VA: Summe der TK/(Gesamtdauer+1)	VV: FFP/Gesamtdauer: -0,203 (p= 0,034) Summe der EK/Gesamtdauer: 0,561 (p<0,001) VA: Summe d. TK*Laufzeit 1. MO/Gesamtdauer: 0,499 (p= 0,006) Summe d. EK/Gesamtdauer: -0,436 (p= 0,018)	VV: FFP/Gesamtdauer: -0,208 (p= 0,013) Summe der EK/Gesamtdauer: 0,533 (p<0,001) VA: Summe d. TK*Laufzeit 1. MO/Gesamtdauer: 0,433 (p<0,001)

Tabelle 10 Zusammenfassung der Ergebnisse aller Analysen dieser Arbeit mit angegeben Korrelationswerten und zugehörigen p-Werten.

6.5 Ergebnisse der Überprüfung der relevanten Parameter des Patientenguts 2010-2019 am Patientengut 2020-2021.

Die folgenden Seiten zeigen Screenshots von MMs Online Interface. Die Auswertung erfolgte entsprechend der Beschreibung im Kapitel 2.4.

ECMO -- Ergebnisse

Hinweise

Eingabemaske

Ergebnisse

Passwort ändern

Logout

VA

DB Nr. ↑ ↓	Zeitraum in Tagen ↑ ↓	Score 1 ↑ ↓	Score 2 ↑ ↓	Score 3 ↑ ↓	zensiert	erfüllt die Bedingungen
2215	13	772,995	1,87574	2,21956	ja	ja
2220	2	25,031	0,936123	1,45282	nein	nein
2227	5	5,99531	0,4138	1,03078	nein	nein
2236	1	13,2862	0,656449	1,04172	nein	nein
2244	15	13,2286	0,548176	1,30304	ja	ja
2278	5	4,88374	0,462896	1,00817	ja	ja
2280	6	4,42673	0,674851	1,3412	ja	ja
2282	4	45,1695	0,552755	1,36607	ja	ja
2288	2	29,8876	0,822466	1,38688	ja	ja
2298	6	26,2599	0,512706	1,25548	ja	nein
2299	1	62,5929	0,980062	1,70238	nein	ja
2302	2	104,275	1,68007	1,99079	nein	nein
DB Nr. ↑ ↓	Zeitraum in Tagen ↑ ↓	Score 1 ↑ ↓	Score 2 ↑ ↓	Score 3 ↑ ↓	zensiert	erfüllt die Bedingungen
2306	6	149,864	0,792748	1,59072	ja	ja
2308	16	8,21039	0,581456	1,17683	ja	ja
2309	2	3,55734	0,500618	1,15116	ja	nein
2312	8	9,51203	0,360963	1,13828	ja	ja
2317	15	7,64017	0,658292	1,33329	ja	ja
2321	5	8,12007	0,860207	1,32742	ja	ja
2334	1	2,79959	0,453504	1,03509	ja	ja
2344	9	188,167	0,903522	1,5841	nein	ja
2350	4	8,80437	0,397225	1,04695	ja	nein
2352	7	21,5123	0,590634	1,46341	ja	ja
2354	5	41,7707	0,887443	1,71424	ja	ja
2359	7	26,3907	1,47494	1,63976	ja	nein
DB Nr. ↑ ↓	Zeitraum in Tagen ↑ ↓	Score 1 ↑ ↓	Score 2 ↑ ↓	Score 3 ↑ ↓	zensiert	erfüllt die Bedingungen

Abbildung 20 Erster Screenshot des Online-Interfaces von MM mit Darstellung der Ergebnisse der 3 VA-Modelle.

2367	9	252,567	1,34995	2,20079	ja	ja
2371	2	93,8124	1,2211	1,69746	ja	ja
2374	8	2,06022	0,433714	0,960143	nein	ja
2375	15	527,516	1,11041	1,81519	ja	ja
2380	3	20,8345	0,434115	1,18255	ja	ja
2390	3	6,53494	0,509392	1,06849	ja	ja
2393	4	9,27614	0,536624	1,28279	ja	nein
2398	4	1274,8	1,31843	2,0192	ja	nein
2401	5	5,56188	0,814924	1,31289	nein	ja
2406	7	64,1602	0,882679	1,5421	nein	ja
2417	2	3,48072	0,470504	1,06485	nein	ja
2421	4	5,90491	0,725659	1,19164	ja	ja
DB Nr. ↑ ↓	Zeitraum in Tagen ↑ ↓	Score 1 ↑ ↓	Score 2 ↑ ↓	Score 3 ↑ ↓	zensiert	erfüllt die Bedingungen
2425	3	3,3781	0,587132	1,06891	ja	nein
2448	6	11,3991	0,458285	1,13849	ja	ja
		Pearson Korrelation 0,2152	Pearson Korrelation 0,1331	Pearson Korrelation 0,227		
		p-Wert 0,1943	p-Wert 0,4255	p-Wert 0,1706		
		Pearson Korrelation, nur nicht-zensierte 0,346	Pearson Korrelation, nur nicht-zensierte -0,256	Pearson Korrelation, nur nicht-zensierte -0,1346		
		p-Wert ohne zensierte 0,3274	p-Wert ohne zensierte 0,4753	p-Wert ohne zensierte 0,7109		
		Spearman Korrelation 0,1866	Spearman Korrelation 0,0774	Spearman Korrelation 0,2061		
		p-Wert 0,2619	p-Wert 0,6443	p-Wert 0,2144		
		Spearman Korrelation, nur nicht-zensierte 0,0247	Spearman Korrelation, nur nicht-zensierte -0,2963	Spearman Korrelation, nur nicht-zensierte -0,1729		
		p-Wert ohne zensierte 0,946	p-Wert ohne zensierte 0,4057	p-Wert ohne zensierte 0,6329		

Abbildung 21 Zweiter Screenshot des Online-Interfaces von MM mit Darstellung der Ergebnisse der 3 VA-Modelle.

		Kendall Korrelation 0,1393	Kendall Korrelation 0,0533	Kendall Korrelation 0,1541		
		p-Wert 0,2341	p-Wert 0,6486	p-Wert 0,188		
		Kendall Korrelation, nur nicht- zensierte 0	Kendall Korrelation, nur nicht- zensierte -0,1886	Kendall Korrelation, nur nicht- zensierte -0,0943		
		p-Wert ohne zensierte 1	p-Wert ohne zensierte 0,464	p-Wert ohne zensierte 0,7142		
		C-Statistik 0,4725	C-Statistik 0,5742	C-Statistik 0,4597		

Anmerkung: Je niedriger der Score, desto länger sollte der Oxygenator halten.

Bei VA und Score 1 wurde die Potenzierung von e mit der Summe weggelassen, um keine nicht mehr darstellbaren Werte zu erhalten.

Da das nur eine streng monotone Transformation ist, bleibt die Ordnung der Elemente erhalten.

Abbildung 22 Dritter Screenshot des Online-Interfaces von MM mit Darstellung der Ergebnisse der 3 VA-Modelle.

VV				
DB Nr. ↑ ↓	Zeitraum in Tagen ↑ ↓	Score ↑ ↓	zensiert	erfüllt die Bedingungen
2432	9	0,787658	ja	nein
2435	31	0,734655	ja	nein
2436	4	0,843406	nein	ja
2438	5	0,674414	ja	ja
2440	45	0,715056	ja	ja
2441	16	0,583683	ja	ja
2442	7	0,75228	nein	ja
2443	17	0,768884	nein	nein
2444	8	0,796194	ja	ja
2446	3	0,692938	ja	ja
2447	13	0,681355	ja	ja
2450	11	0,877173	nein	ja
DB Nr. ↑ ↓	Zeitraum in Tagen ↑ ↓	Score ↑ ↓	zensiert	erfüllt die Bedingungen
2451	10	0,747051	ja	ja
2453	6	0,821361	ja	ja
2454	28	0,688336	ja	ja
2455	9	0,770216	nein	ja
2456	23	0,775181	ja	ja
2457	11	0,704561	ja	ja
2462	3	0,881512	nein	ja
2463	12	0,856714	ja	ja
2466	2	0,734805	nein	ja
2468	16	0,866386	nein	ja
2469	12	0,892612	nein	ja
2471	7	0,670188	ja	nein
DB Nr. ↑ ↓	Zeitraum in Tagen ↑ ↓	Score ↑ ↓	zensiert	erfüllt die Bedingungen
2472	26	0,778193	ja	ja
2475	13	0,78558	ja	ja
2476	34	0,831291	ja	ja
2477	10	0,779975	nein	ja
2479	3	0,693364	nein	nein
2480	4	0,846857	nein	ja
2481	13	0,658558	nein	ja
2483	7	0,804064	ja	ja
2486	27	0,737295	nein	ja
2487	10	0,789767	ja	ja
2494	12	0,810662	ja	ja
2497	11	0,84891	ja	ja
DB Nr. ↑ ↓	Zeitraum in Tagen ↑ ↓	Score ↑ ↓	zensiert	erfüllt die Bedingungen

Abbildung 23 Erster Screenshot des Online-Interfaces von MM mit Darstellung der Ergebnisse des VV-Modells.

2498	13	0,807314	ja	ja
2500	15	0,872318	ja	ja
2502	14	0,827344	nein	ja
2509	9	0,798722	nein	nein
		Pearson Korrelation -0,1192		
		p-Wert 0,4639		
		Pearson Korrelation, nur nicht-zensierte -0,087		
		p-Wert ohne zensierte 0,7487		
		Spearman Korrelation -0,0585		
		p-Wert 0,7197		
		Spearman Korrelation, nur nicht-zensierte 0,0265		
		p-Wert ohne zensierte 0,9223		
		Kendall Korrelation -0,0548		
		p-Wert 0,6238		
		Kendall Korrelation, nur nicht-zensierte 0,0084		
		p-Wert ohne zensierte 0,964		
		C-Statistik 0,5918		

Abbildung 24 Zweiter Screenshot des Online-Interfaces von MM mit Darstellung der Ergebnisse des VV-Modells.

7 Verzeichnis

7.1 Tabellenverzeichnis

Tabelle 1 Verschiedene ECMO-Systeme mit zugehörigen Membranoxygenatoren und Eigenschaften.	10
Tabelle 2 Einfluss der ECMO-Therapie auf die Blutgerinnung nach [31].	18
Tabelle 3 Unsere gewählte Definition der funktionierenden Blutgerinnung als Parameter für die Auswertung.....	28
Tabelle 4 Gesamtes Studienkollektiv. Vergleich von Patienten mit und ohne MO-Wechsel..	35
Tabelle 5 p-Werte zu Tabelle 4.	36
Tabelle 6 Verwendete Systeme mit dazu verwendeten 1. MO.	40
Tabelle 7 Durchschnittliche Laufzeit des MO in der Initialen Phase (1.MO) und nach der Initialen Phase (>1.MO).	41
Tabelle 8 Vereinfachte Zusammenfassung der Ergebnisse aller Analysen dieser Arbeit.....	41
Tabelle 9 Berechnete Korrelationen (mit p-Wert) der den MO zugeordneten Scores mit den tatsächlichen Laufzeiten in den verschiedenen Modellen.	43
Tabelle 10 Zusammenfassung der Ergebnisse aller Analysen dieser Arbeit mit angegeben Korrelationswerten und zugehörigen p-Werten.	67

7.2 Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1 Eigene Zeichnung eines quaderförmigen Membranoxygenators nach [27,30]. Rote Pfeile stellen den Blutfluss dar; im vorderen Teil des MO werden die senkrechten Fasern von Wasser durchflossen, im hinteren Teil des MO werden sie von Gas durchströmt.	11
Abbildung 2 Eigene Zeichnung eines runden Membranoxygenators angelehnt an [27].	11
Abbildung 3 Technische Komplikationen der ECMO [33].	15
Abbildung 4 Flowchart zur Detektion von technischen Komplikationen [33].	15
Abbildung 5 Flowchart zur Darstellung des Studiendesigns. Patientenkollektiv (dunkelgrau), Patienten nach entsprechender Filterung (hellgrau), Aktionen (rot), Ergebnisse (gelb).....	23
Abbildung 6 ECMO-Fallzahlen in Bezug auf Verfahren sowie Jahr.....	32
Abbildung 7 Analyse 1. Parameter mit Einfluss auf die Laufzeit des 1. MO in Modell VA1.	57
Abbildung 8 Analyse 1. Parameter mit Einfluss auf die Laufzeit des 1. MO in Modell VA2.	58

Abbildung 9 Analyse 1. Parameter mit Einfluss auf die Laufzeit des 1. MO in Modell VA3.	59
Abbildung 10 Analyse 1. Parameter mit Einfluss auf die Laufzeit des 1. MO in Modell VV.	60
Abbildung 11 Darstellung von Korrelation verschiedener Patientenparameter miteinander. Blau sind positive und rot negative Korrelationen. Je intensiver die Farbe ist, desto stärker ist die Korrelation ausgeprägt.....	61
Abbildung 12 Darstellung von Korrelation verschiedener Patientenparameter miteinander. Blau sind positive und rot negative Korrelationen. Je intensiver die Farbe ist, desto stärker ist die Korrelation ausgeprägt.....	62
Abbildung 13 Analyse 2. Labor- und Beatmungs-Parameter mit signifikantem Einfluss auf die Laufzeit des 1. MO von 29 VA ECMO-Patienten.....	63
Abbildung 14 Analyse 2. Labor- und Beatmungs-Parameter mit signifikantem Einfluss auf die Laufzeit des 1. MO von 110 VV ECMO-Patienten.....	63
Abbildung 15 Analyse 2. Kategoriale Parameter mit signifikantem Einfluss auf die Laufzeit des 1. MO von 110 VV ECMO-Patienten.....	64
Abbildung 16 Analyse 3. Labor- und Beatmungs-Parameter mit signifikantem Einfluss auf die Laufzeit des 1. MO von 65 VA ECMO-Patienten.....	65
Abbildung 17 Analyse 3. Kategoriale Parameter mit signifikantem Einfluss auf die Laufzeit des 1. MO von 65 VA ECMO-Patienten.....	65
Abbildung 18 Analyse 3. Labor- und Beatmungs-Parameter mit signifikantem Einfluss auf die Laufzeit des 1. MO von 142 VV ECMO-Patienten.....	66
Abbildung 19 Analyse 3. Kategoriale Parameter mit signifikantem Einfluss auf die Laufzeit des 1. MO von 142 VV ECMO-Patienten.....	66
Abbildung 20 Erster Screenshot des Online-Interfaces von MM mit Darstellung der Ergebnisse der 3 VA-Modelle.	68
Abbildung 21 Zweiter Screenshot des Online-Interfaces von MM mit Darstellung der Ergebnisse der 3 VA-Modelle.	69
Abbildung 22 Dritter Screenshot des Online-Interfaces von MM mit Darstellung der Ergebnisse der 3 VA-Modelle.	70
Abbildung 23 Erster Screenshot des Online-Interfaces von MM mit Darstellung der Ergebnisse des VV-Modells.	71
Abbildung 24 Zweiter Screenshot des Online-Interfaces von MM mit Darstellung der Ergebnisse des VV-Modells.	72

7.3 Literaturverzeichnis

1. ntv NACHRICHTEN. Frau sechs Stunden nach Tod wiederbelebt [Internet]. n-tv.de. [cited 2019 Dec 8]. Available from: <https://www.n-tv.de/panorama/Frau-sechs-Stunden-nach-Tod-wiederbelebt-article21440696.html>
2. Makdisi G, Wang I wen. Extra Corporeal Membrane Oxygenation (ECMO) review of a lifesaving technology. *J Thorac Dis.* 2015 Jul;7(7):E166–76.
3. MacLaren G, Combes A, Bartlett RH. Contemporary extracorporeal membrane oxygenation for adult respiratory failure: life support in the new era. *Intensive Care Med.* 2012 Feb;38(2):210–20.
4. Shekar K, Mullany DV, Thomson B, Ziegenfuss M, Platts DG, Fraser JF. Extracorporeal life support devices and strategies for management of acute cardiorespiratory failure in adult patients: a comprehensive review. *Crit Care.* 2014;18(2):219.
5. Conrad SA, Broman LM, Taccone FS, Lorusso R, Malfertheiner MV, Pappalardo F, Di Nardo M, Belliato M, Grazioli L, Barbaro RP, McMullan DM, Pellegrino V, Brodie D, Bembea MM, Fan E, Mendonca M, Diaz R, Bartlett RH. The Extracorporeal Life Support Organization Maastricht Treaty for Nomenclature in Extracorporeal Life Support. A Position Paper of the Extracorporeal Life Support Organization. *Am J Respir Crit Care Med.* 2018 Aug 15;198(4):447–51.
6. Fraser JF, Shekar K, Diab S, Dunster K, Foley SR, McDonald CI, Passmore M, Simonova G, Roberts JA, Platts DG, Mullany DV, Fung YL. ECMO – the clinician’s view. *ISBT Sci Ser.* 2012;7(1):82–8.
7. ELSO Guidelines General All ECLS Version 1_4.pdf [Internet]. [cited 2020 Feb 18]. Available from: https://www.else.org/Portals/0/ELSO%20Guidelines%20General%20All%20ECLS%20Version%201_4.pdf
8. Allen S, Holena D, McCunn M, Kohl B, Sarani B. A Review of the Fundamental Principles and Evidence Base in the Use of Extracorporeal Membrane Oxygenation (ECMO) in Critically Ill Adult Patients. *J Intensive Care Med.* 2011 Jan;26(1):13–26.
9. Gattinoni L, Carlesso E, Langer T. Clinical review: Extracorporeal membrane oxygenation. *Crit Care.* 2011;15(6):243.
10. Schmidt M, Tachon G, Devilliers C, Muller G, Hekimian G, Bréchet N, Merceron S, Luyt CE, Trouillet JL, Chastre J, Leprince P, Combes A. Blood oxygenation and decarboxylation determinants during venovenous ECMO for respiratory failure in adults. *Intensive Care Med.* 2013 May 1;39(5):838–46.
11. Cooper DS, Jacobs JP, Moore L, Stock A, Gaynor JW, Chancy T, Parpard M, Griffin DA, Owens T, Checchia PA, Thiagarajan RR, Spray TL, Ravishankar C. Cardiac extracorporeal life support: state of the art in 2007 [Internet]. *Cardiology in the Young.* 2007 [cited 2020 Feb 9]. Available from: [/core/journals/cardiology-in-the-young/article/cardiac-extracorporeal-life-support-state-of-the-art-in-2007/BCCECA38391887591CAFB4E63DF0F17B](https://core/journals/cardiology-in-the-young/article/cardiac-extracorporeal-life-support-state-of-the-art-in-2007/BCCECA38391887591CAFB4E63DF0F17B)

12. B. Clark J, B. Pauliks L, L. Myers J, Undar A. Mechanical Circulatory Support for End-Stage Heart Failure in Repaired and Palliated Congenital Heart Disease. *Curr Cardiol Rev.* 2011 May 1;7(2):102–9.
13. Rinieri P, Peillon C, Bessou JP, Veber B, Falcoz PE, Melki J, Baste JM. National review of use of extracorporeal membrane oxygenation as respiratory support in thoracic surgery excluding lung transplantation. *Eur J Cardiothorac Surg.* 2015 Jan 1;47(1):87–94.
14. McFadden PM. The evolution of intraoperative support in lung transplantation: Cardiopulmonary bypass to extracorporeal membrane oxygenation. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2015 Apr 1;149(4):1158–60.
15. Gulack BC, Hirji SA, Hartwig MG. Bridge to lung transplantation and rescue post-transplant: the expanding role of extracorporeal membrane oxygenation. *J Thorac Dis.* 2014;6(8):10.
16. Pham T, Combes A, Rozé H, Chevret S, Mercat A, Roch A, Mourvillier B, Ara-Somohano C, Bastien O, Zogheib E, Clavel M, Constan A, Marie Richard JC, Brun-Buisson C, Brochard L, for the REVA Research Network*. Extracorporeal Membrane Oxygenation for Pandemic Influenza A(H1N1)–induced Acute Respiratory Distress Syndrome: A Cohort Study and Propensity-matched Analysis. *Am J Respir Crit Care Med.* 2013 Feb;187(3):276–85.
17. Combes A, Leprince P, Luyt CE, Bonnet N, Trouillet JL, Léger P, Pavie A, Chastre J. Outcomes and long-term quality-of-life of patients supported by extracorporeal membrane oxygenation for refractory cardiogenic shock*: *Crit Care Med.* 2008 May;36(5):1404–11.
18. Bréchet N, Luyt CE, Schmidt M, Leprince P, Trouillet JL, Léger P, Pavie A, Chastre J, Combes A. Venoarterial Extracorporeal Membrane Oxygenation Support for Refractory Cardiovascular Dysfunction During Severe Bacterial Septic Shock*: *Crit Care Med.* 2013 Jul;41(7):1616–26.
19. Marasco SF, Esmore DS, Negri J, Rowland M, Newcomb A, Rosenfeldt FL, Bailey M, Richardson M. Early Institution of Mechanical Support Improves Outcomes in Primary Cardiac Allograft Failure. *J Heart Lung Transplant.* 2005 Dec 1;24(12):2037–42.
20. Bermudez CA, Shiose A, Esper SA, Shigemura N, D’Cunha J, Bhama JK, Richards TJ, Arlia P, Crespo MM, Pilewski JM. Outcomes of intraoperative venoarterial extracorporeal membrane oxygenation versus cardiopulmonary bypass during lung transplantation. *Ann Thorac Surg.* 2014 Dec;98(6):1936–42; discussion 1942–1943.
21. Extracorporeal Life Support Organization - ECMO and ECLS > Registry > Statistics > International Summary [Internet]. [cited 2020 Feb 9]. Available from: <https://www.elseo.org/Registry/Statistics/InternationalSummary.aspx>
22. Tonna JE, Abrams D, Brodie D, Greenwood JC, Mateo-Sidron JAR, Usman A, Fan E. Management of Adult Patients Supported with Venovenous Extracorporeal Membrane Oxygenation (VV ECMO): Guideline from the Extracorporeal Life Support Organization (ELSO). *ASAIO J Am Soc Artif Intern Organs* 1992. 2021 Jun 1;67(6):601–10.

23. Lorusso R, Shekar K, MacLaren G, Schmidt M, Pellegrino V, Meyns B, Haft J, Vercaemst L, Pappalardo F, Bermudez C, Belohlavek J, Hou X, Boeken U, Castillo R, Donker DW, Abrams D, Ranucci M, Hryniewicz K, Chavez I, Chen YS, Salazar L, Whitman G. ELSO Interim Guidelines for Venoarterial Extracorporeal Membrane Oxygenation in Adult Cardiac Patients. *ASAIO J.* 2021 Aug;67(8):827–44.
24. Bartlett RH, Gattinoni L. Current status of extracorporeal life support (ECMO) for cardiopulmonary failure. *MINERVA Anesthesiol.* 2010;76(7):7.
25. Hemmila MR, Rowe SA, Boules TN, Miskulin J, McGillicuddy JW, Schuerer DJ, Haft JW, Swaniker F, Arbabi S, Hirschl RB, Bartlett RH. Extracorporeal Life Support for Severe Acute Respiratory Distress Syndrome in Adults: Trans Meet Am Surg Assoc. 2004;CXXII(NA;):193–205.
26. Jiritano F, Serraino GF, ten Cate H, Fina D, Matteucci M, Mastroberto P, Lorusso R. Platelets and extra-corporeal membrane oxygenation in adult patients: a systematic review and meta-analysis. *Intensive Care Med* [Internet]. 2020 Apr 23 [cited 2020 May 12]; Available from: <http://link.springer.com/10.1007/s00134-020-06031-4>
27. Dissertation_Wilm.pdf [Internet]. [cited 2020 Feb 18]. Available from: https://epub.uni-regensburg.de/33786/1/Dissertation_Wilm.pdf
28. HLS Set Advanced [Internet]. [cited 2020 Feb 17]. Available from: <https://www.getinge.com/de/produktkatalog/hls-set-advanced/>
29. PLS System [Internet]. [cited 2020 Feb 17]. Available from: <https://www.getinge.com/de/produktkatalog/pls-system/>
30. Betit P. Technical Advances in the Field of ECMO. *Respir Care.* 2018 Sep;63(9):1162–73.
31. Doyle AJ, Hunt BJ. Current Understanding of How Extracorporeal Membrane Oxygenators Activate Haemostasis and Other Blood Components. *Front Med.* 2018 Dec 12;5:352.
32. Philipp A, Foltan M, Schettler F, Gietl M, Thrum A, Schmidt S, Holzamer A, Müller T, Bein T, Lehle K, Schmid C. Langzeitfunktion von Oxygenatoren bei extrakorporaler Lungenunterstützung. *Kardiotechnik.* 2009 Jan 1;
33. Lubnow M, Philipp A, Foltan M, Enger TB, Lunz D, Bein T, Haneya A, Schmid C, Riegger G, Müller T, Lehle K. Technical Complications during Veno-Venous Extracorporeal Membrane Oxygenation and Their Relevance Predicting a System-Exchange – Retrospective Analysis of 265 Cases. *PLOS ONE.* 2014 Dec 2;9(12):e112316.
34. Conrad SA, Rycus PT, Dalton H. Extracorporeal Life Support Registry Report 2004: *ASAIO J.* 2005 Jan;51(1):4–10.
35. Brogan TV, Thiagarajan RR, Rycus PT, Bartlett RH, Bratton SL. Extracorporeal membrane oxygenation in adults with severe respiratory failure: a multi-center database. *Intensive Care Med.* 2009 Dec;35(12):2105–14.

36. Willers A, Arens J, Mariani S, Pels H, Maessen JG, Hackeng TM, Lorusso R, Swol J. New Trends, Advantages and Disadvantages in Anticoagulation and Coating Methods Used in Extracorporeal Life Support Devices. *Membranes*. 2021 Aug 12;11(8):617.
37. Vroman L, Adams AL, Fischer GC, Munoz PC. Interaction of High Molecular Weight Kininogen, Factor XII, and Fibrinogen in Plasma at Interfaces. *Blood*. 1980 Jan 1;55(1):156–9.
38. Millar JE, Fanning JP, McDonald CI, McAuley DF, Fraser JF. The inflammatory response to extracorporeal membrane oxygenation (ECMO): a review of the pathophysiology. *Crit Care*. 2016 Dec;20(1):1–10.
39. 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 Nov;48(6):598–605.
40. Vallhonrat H, Swinford RD, Ingelfinger JR, Williams WW, Ryan DP, Tolkoff-Rubin N, Cosimi AB, Pascual M. Rapid activation of the alternative pathway of complement by extracorporeal membrane oxygenation. *ASAIO J Am Soc Artif Intern Organs* 1992. 1999;45(1):113–4.
41. Wilm J, Philipp A, Müller T, Bredthauer A, Gleich O, Schmid C, Lehle K. Leukocyte Adhesion as an Indicator of Oxygenator Thrombosis During Extracorporeal Membrane Oxygenation Therapy?: *ASAIO J*. 2018;64(1):24–30.
42. Delabranche X, Helms J, Meziani F. Immunohaemostasis: a new view on haemostasis during sepsis. *Ann Intensive Care*. 2017 Dec;7(1):117.
43. Keragala CB, Draxler DF, McQuilten ZK, Medcalf RL. Haemostasis and innate immunity – a complementary relationship. *Br J Haematol*. 2018 Mar 1;180(6):782–98.
44. Kappelmayer J, Bernabei A, Edmunds LH, Edgington TS, Colman RW. Tissue factor is expressed on monocytes during simulated extracorporeal circulation. *Circ Res*. 1993 May;72(5):1075–81.
45. Fischer M, Sperling C, Tengvall P, Werner C. The ability of surface characteristics of materials to trigger leukocyte tissue factor expression. *Biomaterials*. 2010 Mar 1;31(9):2498–507.
46. Barstad RM, ØVrum E, Ringdal MAL, ØYstese R, Hamers MJAG, Veiby OP, Rolfsen T, Stephens RW, Sakariassen KS. Induction of monocyte tissue factor procoagulant activity during coronary artery bypass surgery is reduced with heparin-coated extracorporeal circuit. *Br J Haematol*. 1996 Sep 1;94(3):517–25.
47. Plötz FB, van Oeveren W, Bartlett RH, Wildevuur CR. Blood activation during neonatal extracorporeal life support. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 1993 May;105(5):823–32.
48. Durila M, Smetak T, Hedvicak P, Berousek J. Extracorporeal membrane oxygenation–induced fibrinolysis detected by rotational thromboelastometry and treated by oxygenator exchange. *Perfusion*. 2019 May;34(4):330–3.

49. Kim HS, Cheon DY, Ha SO, Han SJ, Kim HS, Lee SH, Kim SG, Park S. Early changes in coagulation profiles and lactate levels in patients with septic shock undergoing extracorporeal membrane oxygenation. *J Thorac Dis.* 2018 Mar 20;10(3):1418–30.
50. Abrams D, Baldwin MR, Champion M, Agerstrand C, Eisenberger A, Bacchetta M, Brodie D. Thrombocytopenia and Extracorporeal Membrane Oxygenation in Adults with Acute Respiratory Failure: A Cohort Study. *Intensive Care Med.* 2016 May;42(5):844.
51. Wand S, Huber-Petersen JF, Schaeper J, Binder C, Moerer O. Platelet Function Disturbance During Veno-Venous ECMO in ARDS Patients Assessed by Multiple Electrode Aggregometry—A Prospective, Observational Cohort Study. *J Clin Med.* 2019 Jul 19;8(7):1056.
52. Balle CM, Jeppesen AN, Christensen S, Hvas AM. Platelet Function During Extracorporeal Membrane Oxygenation in Adult Patients: A Systematic Review. *Front Cardiovasc Med.* 2018 Nov 9;5:157.
53. Hvas AM. Platelet Function in Thrombosis and Hemostasis. *Semin Thromb Hemost.* 2016 Apr;42(03):183–4.
54. Mourikis P, Helten C, Dannenberg L, Hohlfeld T, Stegbauer J, Petzold T, Levkau B, Zeus T, Kelm M, Polzin A. Platelet reactivity in patients with chronic kidney disease and hemodialysis. *J Thromb Thrombolysis.* 2019 Nov 6;
55. Lukito P, Wong A, Jing J, Arthur JF, Marasco SF, Murphy DA, Bergin PJ, Shaw JA, Collecute M, Andrews RK, Gardiner EE, Davis AK. Mechanical circulatory support is associated with loss of platelet receptors glycoprotein Iba and glycoprotein VI. *J Thromb Haemost JTH.* 2016 Nov;14(11):2253–60.
56. Heilmann C, Geisen U, Beyersdorf F, Nakamura L, Benk C, Trummer G, Berchtold-Herz M, Schlensak C, Zieger B. Acquired von Willebrand syndrome in patients with extracorporeal life support (ECLS). *Intensive Care Med.* 2012 Jan;38(1):62–8.
57. Pasala S, Fiser RT, Stine KC, Swearingen CJ, Prodhan P. von Willebrand Factor Multimers in Pediatric Extracorporeal Membrane Oxygenation Support: *ASAIO J.* 2014;60(4):419–23.
58. Tauber H, Ott H, Streif W, Weigel G, Loacker L, Fritz J, Heinz A, Velik-Salchner C. Extracorporeal Membrane Oxygenation Induces Short-Term Loss of High-Molecular-Weight von Willebrand Factor Multimers: *Anesth Analg.* 2015 Apr;120(4):730–6.
59. Cheung PY, Sawicki G, Salas E, Etches PC, Schulz R, Radomski MW. The mechanisms of platelet dysfunction during extracorporeal membrane oxygenation in critically ill neonates: *Crit Care Med.* 2000 Jul;28(7):2584–90.
60. Hase T, Sirajuddin S, Maluso P, Bangalore R, DePalma L, Sarani B. Platelet dysfunction in critically ill patients: *Blood Coagul Fibrinolysis.* 2017 Sep;28(6):475–8.
61. Kalbhenn J, Schlagenhaut A, Rosenfelder S, Schmutz A, Zieger B. Acquired von Willebrand syndrome and impaired platelet function during venovenous extracorporeal membrane oxygenation: Rapid onset and fast recovery. *J Heart Lung Transplant.* 2018 Aug 1;37(8):985–91.

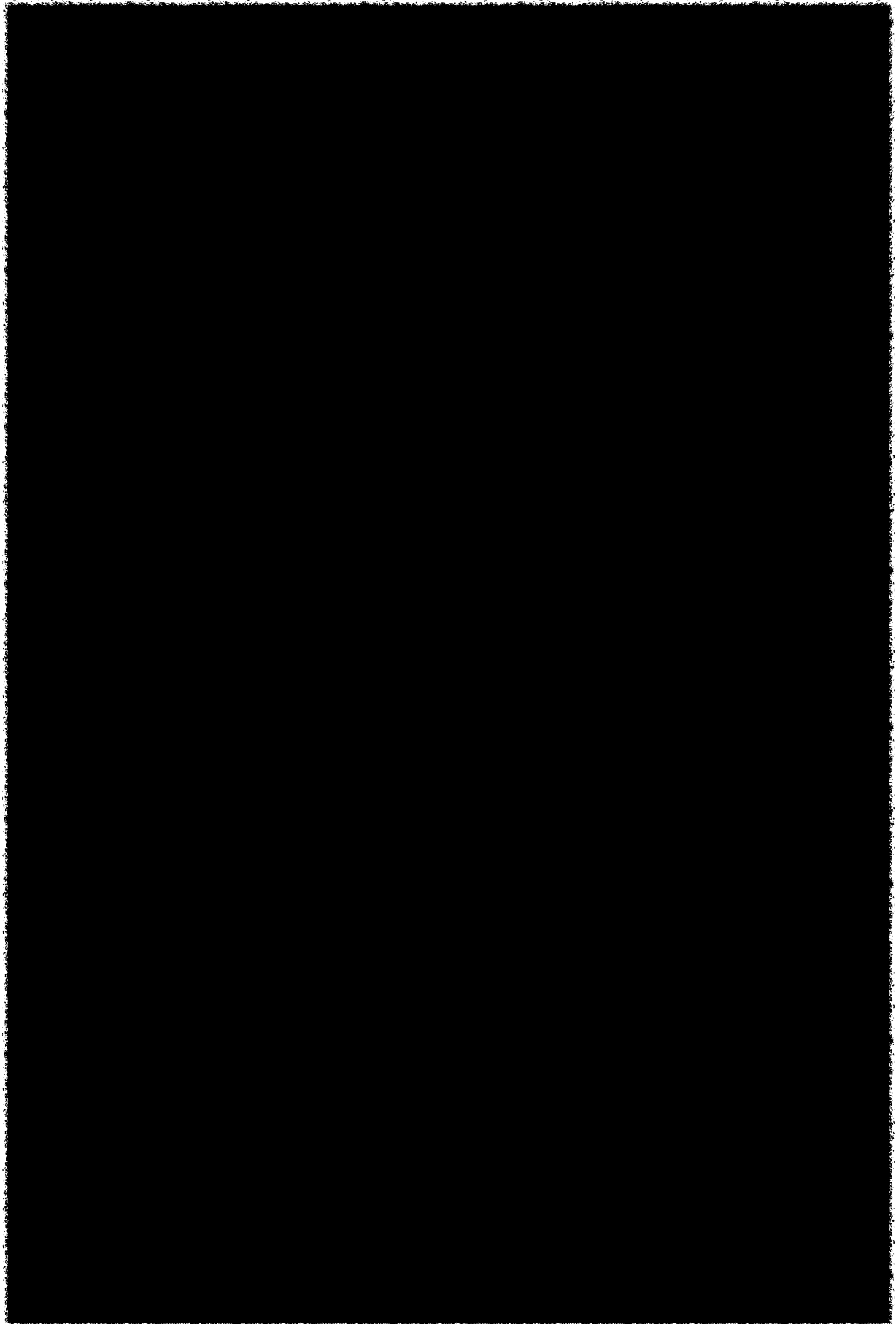
62. Kalbhenn J, Schmidt R, Nakamura L, Schelling J, Rosenfelder S, Zieger B. Early Diagnosis of Acquired von Willebrand Syndrome (AVWS) is Elementary for Clinical Practice in Patients Treated with ECMO Therapy. *J Atheroscler Thromb*. 2015;22(3):265–71.
63. Vincent F, Rauch A, Loobuyck V, Robin E, Nix C, Vincentelli A, Smadja DM, Leprince P, Amour J, Lemesle G, Spillemaecker H, Debry N, Latremouille C, Jansen P, Capel A, Moussa M, Rousse N, Schurtz G, Delhay C, Paris C, Jeanpierre E, Dupont A, Corseaux D, Rosa M, Sottejeau Y, Barth S, Mourran C, Gomane V, Coisne A, Richardson M, Caron C, Preda C, Ung A, Carpentier A, Hubert T, Denis C, Staels B, Lenting PJ, Van Belle E, Susen S. Arterial Pulsatility and Circulating von Willebrand Factor in Patients on Mechanical Circulatory Support. *J Am Coll Cardiol*. 2018 May 15;71(19):2106–18.
64. Lou S, MacLaren G, Best D, Delzoppo C, Butt W. Hemolysis in Pediatric Patients Receiving Centrifugal-Pump Extracorporeal Membrane Oxygenation: Prevalence, Risk Factors, and Outcomes*. *Crit Care Med*. 2014 May;42(5):1213–20.
65. Omar HR, Mirsaeidi M, Socias S, Sprenker C, Caldeira C, Camporesi EM, Mangar D. Plasma Free Hemoglobin Is an Independent Predictor of Mortality among Patients on Extracorporeal Membrane Oxygenation Support. Frati G, editor. *PLOS ONE*. 2015 Apr 22;10(4):e0124034.
66. Marcus Aaron J., Broekman M. Johan. Cell-Free Hemoglobin as an Oxygen Carrier Removes Nitric Oxide, Resulting in Defective Thromboregulation. *Circulation*. 1996 Jan 15;93(2):208–9.
67. Wendel HP, Ziemer G. Coating-techniques to improve the hemocompatibility of artificial devices used for extracorporeal circulation. *Thorac Surg*. 1999;9.
68. Cooper E, Burns J, Retter A, Salt G, Camporota L, Meadows CIS, Langrish CCJ, Wyncoll D, Glover G, Ioannou N, Daly K, Barrett NA. Prevalence of Venous Thrombosis Following Venovenous Extracorporeal Membrane Oxygenation in Patients With Severe Respiratory Failure: *Crit Care Med*. 2015 Dec;43(12):e581–4.
69. Young G, Yonekawa KE, Nakagawa P, Nugent DJ. Argatroban as an alternative to heparin in extracorporeal membrane oxygenation circuits. *Perfusion*. 2004 Sep;19(5):283–8.
70. Jyoti A, Maheshwari A, Daniel E, Motihar A, Bhathiwal RS, Sharma D. Bivalirudin in Venovenous Extracorporeal Membrane Oxygenation. :4.
71. Bleilevens C, Lölsberg J, Cinar A, Knoben M, Grottke O, Rossaint R, Wessling M. Microfluidic cell sorting: Towards improved biocompatibility of extracorporeal lung assist devices. *Sci Rep*. 2018 May 23;8(1):1–9.
72. Dornia C, Philipp A, Bauer S, Stroszczyński C, Schreyer A, Müller T, Koehl G, Lehle K. D-dimers Are a Predictor of Clot Volume Inside Membrane Oxygenators During Extracorporeal Membrane Oxygenation [Internet]. Vol. 39, *Artificial organs. Artif Organs*; 2015 [cited 2020 Dec 30]. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25845704/>

73. Müller T, Bein T, Philipp A, Graf B, Schmid C, Riegger G. Extracorporeal Pulmonary Support in Severe Pulmonary Failure in Adults. *Dtsch Aertzblatt Online* [Internet]. 2013 Mar 8 [cited 2019 Nov 30]; Available from: <https://www.aerzteblatt.de/10.3238/arztebl.2013.0159>
74. Lehle K, Philipp A, Hiller KA, Zeman F, Buchwald D, Schmid C, Dornia C, Lunz D, Müller T, Lubnow M. Efficiency of gas transfer in venovenous extracorporeal membrane oxygenation: analysis of 317 cases with four different ECMO systems. *Intensive Care Med*. 2014 Dec;40(12):1870–7.
75. Philipp A, Somer FD, Foltan M, Bredthauer A, Krenkel L, Zeman F, Lehle K. Life span of different extracorporeal membrane systems for severe respiratory failure in the clinical practice. *PLOS ONE*. 2018 Jun 1;13(6):e0198392.
76. Matthias Meier. Prediction of maintenance cycles for extracorporeal membrane oxygenation devices.
77. Clark TG, Bradburn MJ, Love SB, Altman DG. Survival Analysis Part I: Basic concepts and first analyses. *Br J Cancer*. 2003 Jul;89(2):232–8.
78. Neal JR, Quintana E, Pike RB, Hoyer JD, Joyce LD, Schears G. Using Daily Plasma-Free Hemoglobin Levels for Diagnosis of Critical Pump Thrombus in Patients Undergoing ECMO or VAD Support. *J Extra Corpor Technol*. 2015 Jun;47(2):103.
79. Soomro AY, Guerchicoff A, Nichols DJ, Suleman J, Dangas GD. The current role and future prospects of D-dimer biomarker. *Eur Heart J - Cardiovasc Pharmacother*. 2016 Jul 1;2(3):175–84.
80. Ho CH. Can very high level of D-dimer exclusively predict the presence of thromboembolic diseases? *J Chin Med Assoc JCMA*. 2011 Apr;74(4):151–4.
81. Ichkawa Y, Wada H, Ezaki M, Tanaka M, Hiromori S, Shiraki K, Moritani I, Yamamoto A, Tashiro H, Shimpo H, Shimaoka M. Elevated D-Dimer Levels Predict a Poor Outcome in Critically Ill Patients. *Clin Appl Thromb* [Internet]. 2020 Dec [cited 2021 Dec 30];26. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7755937/>
82. Knowlson L, Bacchu S, Paneesha S, McManus A, Randall K, Rose P. Elevated D-dimers are also a marker of underlying malignancy and increased mortality in the absence of venous thromboembolism. *J Clin Pathol*. 2010 Sep 1;63(9):818–22.
83. Hoshino K, Muranishi K, Kawano Y, Hatamoto H, Yamasaki S, Nakamura Y, Ishikura H. Soluble fibrin is a useful marker for predicting extracorporeal membrane oxygenation circuit exchange because of circuit clots. *J Artif Organs*. 2018 Jun 1;21(2):196–200.
84. Bemtgen X, Zotzmann V, Benk C, Rilinger J, Steiner K, Asmussen A, Bode C, Wengenmayer T, Maier S, Staudacher DL. Thrombotic circuit complications during venovenous extracorporeal membrane oxygenation in COVID-19. *J Thromb Thrombolysis*. 2021;51(2):301.
85. Appelt H, Philipp A, Mueller T, Foltan M, Lubnow M, Lunz D, Zeman F, Lehle K. Factors associated with hemolysis during extracorporeal membrane oxygenation (ECMO)—Comparison of VA- versus VV ECMO. *PLoS ONE* [Internet]. 2020 [cited

- 2021 Dec 27];15(1). Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6984694/>
86. Valladolid C, Yee A, Cruz MA. von Willebrand Factor, Free Hemoglobin and Thrombosis in ECMO. *Front Med [Internet]*. 2018 [cited 2020 Dec 18];5. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6107708/>
 87. Toomasian JM, Bartlett RH. Hemolysis and ECMO pumps in the 21st Century. *Perfusion*. 2011 Jan;26(1):5–6.
 88. Sulkowski JP, Cooper JN, Pearson EG, Connelly JT, Rintoul N, Kilbaugh TJ, Deans KJ, Minneci PC. Hemolysis-Associated Nitric Oxide Dysregulation during Extracorporeal Membrane Oxygenation. *J Extra Corpor Technol*. 2014 Sep;46(3):217.
 89. Kostousov V, Hundalani Sg, Teruya J, Nguyen K. The influence of free hemoglobin and bilirubin on heparin monitoring by activated partial thromboplastin time and anti-Xa assay. *Arch Pathol Lab Med [Internet]*. 2014 Nov [cited 2021 Dec 28];138(11). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25357112/>
 90. Helms CC, Marvel M, Zhao W, Stahle M, Vest R, Kato GJ, Lee JS, Christ G, Gladwin MT, Hantgan RR, Kim-Shapiro DB. Mechanisms of hemolysis-associated platelet activation. *J Thromb Haemost JTH*. 2013 Dec;11(12):2148.
 91. Kuroda T, Mutsuga M, Yamada M, Yamakawa M, Yuhara S, Hasegawa H, Yokote J, Yokoyama Y, Yamada T, Koyama T, Usui A. Efficacy of Plasma free Hemoglobin for detecting centrifugal pump thrombosis. *Perfusion*. 2021 Sep;36(6):620–5.
 92. Haji JY, Mehra S, Doraiswamy P. Awake ECMO and mobilizing patients on ECMO. *Indian J Thorac Cardiovasc Surg*. 2021 Apr;37(Suppl 2):309–18.
 93. Abrams D, Javidfar J, Farrand E, Mongero LB, Agerstrand CL, Ryan P, Zimmel D, Galuskin K, Morrone TM, Boerem P, Bacchetta M, Brodie D. Early mobilization of patients receiving extracorporeal membrane oxygenation: a retrospective cohort study. *Crit Care*. 2014;18(1):R38.
 94. Izcovich A, Popoff F, Rada G. Early mobilization versus bed rest for deep vein thrombosis. *Medwave [Internet]*. 2016 Jun 28 [cited 2022 Jan 31];16 Suppl 2. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27391009/?dopt=Abstract>
 95. Guimbreti re G, Anselmi A, Roisne A, Lelong B, Corbineau H, Langanay T, Fl cher E, Verhoye JP. Prognostic impact of blood product transfusion in VA and VV ECMO. *Perfusion*. 2019 Apr;34(3):246–53.
 96. Basken R, Cosgrove R, Malo J, Romero A, Patanwala A, Finger J, Kazui T, Khalpey Z, Mosier J. Predictors of Oxygenator Exchange in Patients Receiving Extracorporeal Membrane Oxygenation. *J Extra Corpor Technol*. :6.
 97. Blumberg N. Platelet transfusion – the new immunology of an old therapy. *Front Immunol*. :10.
 98. Khorana AA, Francis CW, Blumberg N, Culakova E, Refaai MA, Lyman GH. Blood Transfusions, Thrombosis, and Mortality in Hospitalized Patients With Cancer. *Arch Intern Med*. 2008 Nov 24;168(21):2377.

99. Cashen K, Dalton H, Reeder RW, Saini A, Zuppa AF, Shanley TP, Newth CJL, Pollack MM, Wessel D, Carcillo J, Harrison R, Dean JM, Meert KL. Platelet Transfusion Practice and Related Outcomes in Pediatric Extracorporeal Membrane Oxygenation. 2021;18.
100. Lin Sy, Chang Yl, Yeh Hc, Lin Cl, Kao Ch. Blood Transfusion and Risk of Venous Thromboembolism: A Population-Based Cohort Study. *Thromb Haemost* [Internet]. 2020 Jan [cited 2021 Dec 30];120(1). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31639832/>
101. Alkhamis T, Beissinger R, Chediak J. Red Blood Cell Effect on Platelet Adhesion and Aggregation in Low-Stress Shear Flow: Myth or Fact? *Asaio Trans*. 1988 Sep;34(3):868–73.
102. Baumann Kreuziger L, Edgren G, Hauser RG, Zaccaro D, Kiss J, Westlake M, Brambilla D, Mast AE, the National Heart L and BIRE and DESI (REDS I. Red blood cell transfusion does not increase risk of venous or arterial thrombosis during hospitalization. *Am J Hematol*. 2021 Feb 1;96(2):218–25.
103. Weisel JW, Litvinov RI. Red blood cells: the forgotten player in hemostasis and thrombosis. *J Thromb Haemost JTH*. 2019 Feb;17(2):271.

8 Danksagung



9 Lebenslauf

Name:

Thomas Johann Gräml

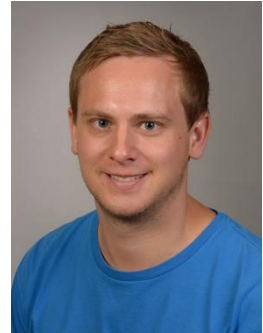
Geburtsdatum/-ort:

28.01.1991 in Regensburg

Familienstand:

Staatsangehörigkeit:

Adresse:



Religion:

Eltern:

Geschwister:

Schul Ausbildung:

09/1997 - 07/2001

09/2001 - 07/2010

08/2007 - 09/2007

07/2010

Ausbildung:

09/2010 - 02/2013

Berufliche Erfahrung:

03/2013 - 09/2016

03/2013 - 09/2016

Studium der Zahnmedizin:

10/2016 - 07/2021

03/2018

03/2019

11/2021

01/2022 -

Studium der Zahnmedizin an der Universität Regensburg

Naturwissenschaftliche Vorprüfung (sehr gut)

Zahnärztliche Vorprüfung (sehr gut)

Abschluss der zahnärztlichen Prüfung (sehr gut)

Vorbereitungsassistent Zahnarztpraxis Dr. Gräml

Promotion:

in Arbeit seit 08/2019

„Retrospektive Analyse der ECMO-Datenbank des
Universitätsklinikums Regensburg zur Prognose von
Nutzungsdauern extrakorporaler
Membranoxygenatoren.“

Nebenjobs:

03/2020 - 06/2021

Zahnärztlicher Notdienst am Universitätsklinikum
Regensburg

10/2016 - 12/2021

Zahntechniker als Werkstudent bei Zahnarzt Dr. Gräml
in Bernhardswald

Ich erkläre hiermit, dass ich die vorliegende Arbeit ohne unzulässige Hilfe Dritter und ohne Benutzung anderer als der angegebenen Hilfsmittel angefertigt habe. Die aus anderen Quellen direkt oder indirekt übernommenen Daten und Konzepte sind unter Angabe der Quelle gekennzeichnet. Insbesondere habe ich nicht die entgeltliche Hilfe von Vermittlungs- bzw. Beratungsdiensten (Promotionsberater oder andere Personen) in Anspruch genommen. Niemand hat von mir unmittelbar oder mittelbar geldwerte Leistungen für Arbeit erhalten, die im Zusammenhang mit dem Inhalt der vorgelegten Dissertation stehen. Die Arbeit wurde bisher weder im In- noch im Ausland in gleicher oder ähnlicher Form einer anderen Prüfungsbehörde vorgelegt.

Ort, Datum

Unterschrift Doktorand