

Aus dem Lehrstuhl für Anästhesiologie
Leiter: Prof. Dr. Bernhard M. Graf
der Fakultät für Medizin der Universität Regensburg

Prädiktive Faktoren für das Outcome von COVID-19-Patienten mit veno-venöser
ECMO-Therapie

Inaugural – Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades
der Medizin

der
Fakultät für Medizin
der Universität Regensburg

vorgelegt von
Magdalena Kilger

2025

Aus dem Lehrstuhl für Anästhesiologie
Leiter: Prof. Dr. Bernhard M. Graf
der Fakultät für Medizin der Universität Regensburg

Prädiktive Faktoren für das Outcome von COVID-19-Patienten mit veno-venöser
ECMO-Therapie

Inaugural – Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades
der Medizin

der
Fakultät für Medizin
der Universität Regensburg

vorgelegt von
Magdalena Kilger

2025

Dekan:	Prof. Dr. Dirk Hellwig
1. Berichterstatter:	Prof. Dr. Martin Kieninger
2. Berichterstatter:	Prof. Dr. Stephan Schmid
Tag der mündlichen Prüfung:	02.02.2026

Inhaltsverzeichnis

1	Einleitung.....	6
1.1	SARS-CoV-2.....	6
1.1.1	Definition.....	6
1.1.2	Klassifikation des SARS-CoV-2-Virus.....	7
1.1.3	Übertragungswege.....	7
1.1.4	Diagnostik.....	8
1.1.5	Symptome.....	8
1.1.6	Therapie.....	9
1.2	Extrakorporale Membranoxygenierung.....	11
1.2.1	Definition.....	11
1.2.2	Indikationen einer veno-venösen ECMO-Therapie.....	11
1.2.3	Aufbau einer veno-venösen ECMO.....	11
1.2.4	Anlage einer veno-venösen ECMO.....	13
1.2.5	Nutzen der veno-venösen ECMO-Therapie.....	14
1.3	Forschungsstand.....	15
2	Material und Methoden.....	17
2.1	Genehmigung der Studie durch die Ethikkommission.....	17
2.2	Patientenkollektiv.....	18
2.3	Datenerhebung.....	19
2.3.1	Patientendaten.....	19
2.3.2	Parameter vor ECMO-Beginn.....	19
2.3.3	Zeiträume.....	20
2.3.4	Verlaufparameter.....	21
2.4	Datenanalyse.....	23

2.4.1	Metrische Daten.....	23
2.4.2	Kategorische Daten	24
2.5	Erstellung der Regressionsmodelle	25
3	Darstellung der eigenen Untersuchungen.....	26
3.1	Patientendaten.....	26
3.2	Parameter vor ECMO-Beginn	28
3.3	Zeiträume	29
3.4	Verlaufparameter.....	29
3.4.1	Arterielle Blutgasanalyse	29
3.4.2	Labor.....	31
3.4.3	Kreislauf.....	33
3.4.4	Beatmung.....	35
3.4.5	Fieber.....	36
3.4.6	ITS-Scores	36
3.4.7	Sonstiges	36
3.4.8	Box-Plots.....	37
3.5	Kaplan-Meier-Kurve	40
3.6	Regressionsmodelle.....	41
3.6.1	Modell vor ECMO-Beginn	41
3.6.2	Modell an Tag 10	43
4	Diskussion.....	45
4.1	Zusammenfassung der Ergebnisse	45
4.2	Diskussion der Methoden.....	45
4.3	Diskussion der Ergebnisse.....	46
4.3.1	Patientendaten.....	46
4.3.2	Parameter vor ECMO-Beginn	47

4.3.3	Zeiträume	47
4.3.4	Verlaufparameter	48
4.4	Diskussion der Regressionsmodelle	51
5	Zusammenfassung	53
6	COVID-19 Update 2025	55
7	Anhang	58
7.1	Genehmigung der Studie durch die Ethikkommission	58
7.2	Box-Plots	60
7.2.1	Arterielle Blutgasanalyse	60
7.2.2	Labor	67
7.2.3	Kreislauf	72
7.2.4	Beatmung	77
7.2.5	ITS-Scores	81
8	Verzeichnisse	82
8.1	Tabellen	82
8.2	Abbildungen	83
8.3	Abkürzungen	86
9	Literatur	90
10	Danksagung	98
11	Lebenslauf	99

1 Einleitung

Die Extrakorporale Membranoxygenierung (ECMO-Therapie) bei einer SARS-CoV-2-Infektion stellt eine sehr ressourcenintensive, hoch spezialisierte und auch kostspielige Form der Therapie dar. Außerdem birgt sie viele Risiken wie beispielsweise Blutungen und nosokomiale Infektionen (1). Aufgrund immer wieder steigender Infektionszahlen bei geringen Ressourcen stellte sich während der Pandemie die Frage, welche Patienten¹ am meisten von dieser Art der Therapie profitieren bzw. die besten Erfolgschancen haben. Vor diesem Hintergrund sollten in dieser Arbeit Faktoren identifiziert werden, die bereits in einem frühen Stadium der Infektion und Therapie anzeigen, ob eine ECMO-Therapie bei dem jeweiligen Patienten gute Chancen auf Genesung mit sich bringt.

Durch das ECMO-Zentrum am Universitätsklinikum Regensburg wurden dort im Verhältnis zu kleineren Krankenhäusern aufgrund der Spezialisierung vermutlich mehr SARS-CoV-2-Infizierte mit einer veno-venösen ECMO versorgt und behandelt, weshalb sich das UKR besonders zur Durchführung dieser Studie eignete.

1.1 SARS-CoV-2

1.1.1 Definition

SARS-CoV-2 ist ein RNA-Virus aus der Familie der Coronaviren, welches die COVID-19-Erkrankung des Respirationstrakts hervorrufen kann (2).

¹ Aus Gründen der besseren Lesbarkeit wird auf die gleichzeitige Verwendung der Sprachformen männlich, weiblich und divers (m/w/d) verzichtet. Sämtliche Personenbezeichnungen gelten gleichermaßen für alle Geschlechter.

1.1.2 Klassifikation des SARS-CoV-2-Virus

Tabella 1: Klassifikation des SARS-CoV-2-Virus (3)

Bereich: Riboviria
Ordnung: Nidovirales
Unterordnung: Cornidovirineae
Familie: Coronaviridae
Unterfamilie: Orthocoronavirinae
Genus: Betacoronavirus
Subgenus: Sarbecovirus
Spezies: Severe acute respiratory syndrome coronavirus type 2

1.1.3 Übertragungswege

Es gibt verschiedene Möglichkeiten der Transmission des SARS-CoV-2-Virus.

Bei der Kontaktübertragung unterscheidet man die direkte von der indirekten Form. Die direkte Kontaktübertragung erfolgt durch eine Berührung zwischen der infizierten Person und dem potenziellen Virusempfänger, bei der das Virus übertragen wird. Dies ist beispielsweise bei einem Handschlag der Fall. Zur indirekten Kontaktübertragung wird ein Träger benötigt, auf den die Viren durch eine Berührung der infizierten Person gelangen und von welchem später der Virusempfänger die Viren ebenfalls durch Anfassen aufnimmt. Einen solchen Träger könnte zum Beispiel der Handlauf eines Geländers darstellen (4).

Neben der Kontaktübertragung gibt es auch die Variante der aerogenen Übertragung, bei der ebenfalls zwei Formen unterschieden werden. Zum einen werden durch Husten oder Niesen virusbeladene Tröpfchen aus den Atemwegen freigesetzt, die einen Durchmesser von $> 5 \mu\text{m}$ aufweisen und direkt auf eine andere Person treffen. Zum anderen können von der noch nicht infizierten Person Aerosole mit einem Durchmesser von $< 5 \mu\text{m}$ inhaled werden, welche sich aus den verbleibenden festen Bestandteilen der zuvor von einer infizierten Person ausgestoßenen Tröpfchen bilden (4).

Deshalb ist eine strikte Umsetzung von Hygienemaßnahmen, vor allem der Händehygiene, und des Personalschutzes von besonderer Bedeutung (5).

1.1.4 Diagnostik

Als Goldstandard zur Diagnostik einer SARS-CoV-2-Infektion zählt das RT-PCR-Verfahren, welches eine hohe Spezifität aufweist (6). Die Entnahme des Probenmaterials erfolgt aus den oberen Atemwegen (Nasopharynx oder Oropharynx) (6). Neben symptomatischen sollten während der Pandemie in bestimmten Lebensbereichen auch asymptomatische Personen präventiv getestet werden. Dazu zählten unter anderem Patienten, die gerade neu stationär aufgenommen wurden. Deren Testung sollte ein größeres Ausbruchsgeschehen besonders in vulnerablen Bereichen verhindern (6).

1.1.5 Symptome

In den Daten der ersten SARS-CoV-2-Welle zeigten sich Husten und Fieber als häufigste Symptome. Daneben traten in allen Altersgruppen vermehrt allgemeine Krankheitszeichen (Schwäche, Muskel- und Gliederschmerzen), Schnupfen und Halsschmerzen auf (7).

Symptom	0–4 Jahre	5–19 Jahre	20–39 Jahre	40–59 Jahre	60–79 Jahre	≥ 80 Jahre	Gesamt
N (Angabe klinische Informationen)	1.251	7.012	39.023	49.451	26.788	14.939	138.464
N (Anzahl Nennungen)	1.835	11.230	76.902	102.149	52.097	23.213	267.426
	%	%	%	%	%	%	%
Husten	40	42	52	57	50	33	51
Fieber	48	34	39	45	45	40	42
Allgemeine Krankheitszeichen	18	30	38	40	39	33	38
Schnupfen	23	25	29	24	16	6,9	22
Halsschmerzen	8,5	21	25	22	14	5,1	19
Dyspnoe	2,2	3,2	7,1	8,3	13	16	9,3
Diarrhoe	6,5	4,7	6,2	7,9	9,0	6,6	7,3
Pneumonie	0,6	0,2	0,7	2,0	7,0	11	3,5
ARDS	0,1	0,1	0,2	0,6	2,1	2,5	1,0
Tachykardie	0,1	0,0	0,1	0,2	0,5	0,5	0,2
Tachypnoe	0,1	0,0	0,1	0,1	0,1	0,2	0,1

Abbildung 1: Häufigkeiten der Symptome während der ersten Welle (7)

Laut Daten des RKI handelte es sich auch in den weiteren SARS-CoV-2-Wellen um die gleichen Leitsymptome. Zudem klagten in diesen einige Patienten über den Verlust ihres Geschmacks- oder Geruchssinns (8).

1.1.6 Therapie

Aufgrund der Dynamik der COVID-19-Pandemie wurden die Empfehlungen und Therapiestrategien im zeitlichen Verlauf immer wieder angepasst (siehe Kapitel 6). Zum Zeitpunkt der Datenauswertung dieser Studie orientierte sich die Therapie in Deutschland an der S3-Leitlinie „Empfehlungen zur Therapie von Patienten mit COVID-19“ (5).

Die Leitlinie unterteilte die medikamentöse Therapie in die beiden Bereiche antivirale und immunmodulatorische Therapie. Die antiviralen Therapeutika kamen hauptsächlich in der frühen Phase der Infektion zum Einsatz, d. h. meist in den ersten Tagen bis zu sieben Tage nach Symptombeginn (5). Vor allem bei dieser Medikamentengruppe war eine Aussage über deren Nutzen allerdings schwer zu treffen, weshalb nur sehr schwache Empfehlungen für bestimmte Risikogruppen gegeben werden konnten. Die Risikoeinschätzung orientierte sich dabei beispielsweise am Immunisierungsstatus und anderen Vorerkrankungen der Patienten (5). Schwere Verläufe waren häufig bei älteren Personen (steigendes Risiko ab 50 - 60 Jahren) (8), Männern (9), übergewichtigen Patienten ($BMI > 30 \text{ kg/m}^2$) und Patienten mit Vorerkrankungen wie Diabetes, COPD, Demenz, Leberzirrhose oder einer aktiven Krebserkrankung zu beobachten (10). Patienten ohne Impfschutz, die einen dieser Risikofaktoren aufwiesen, konnte ein antivirales Medikament verabreicht werden (beispielsweise Remdesivir oder Nirmatrelvir/Ritonavir) (5). Auf immunmodulatorischer Seite empfahl die Leitlinie für Patienten mit schwerem Verlauf oder Low-Flow-Sauerstofftherapie die Gabe von Dexamethason (5). Bei SARS-CoV-2-Infizierten mit Low- oder High-Flow-Sauerstofftherapie war zusätzlich die Gabe von Baricitinib möglich (5). Die Verabreichung des IL-6-Antagonisten Tocilizumab wurde nur bei Patienten mit Sauerstofftherapie und schneller Zunahme der Erkrankungsschwere bis hin zu einem Atemversagen als sinnvoll erachtet und durfte keinesfalls in Kombination mit JAK-Inhibitoren wie Baricitinib erfolgen (5).

Die Leitlinie empfahl, die Indikationsstellung für eine stationäre Aufnahme eines infizierten Patienten vor allem anhand der vorbestehenden Risikofaktoren und klinischen Kriterien wie Atemfrequenz und Sauerstoffsättigung zu beurteilen (5). Bei schweren Verläufen war die Aufnahme auf eine Normalstation oft nicht ausreichend und sogar die Betreuung auf einer Intensivstation notwendig. Dies wurde zum einen bei einer Atemfrequenz $> 25 - 30/\text{min}$ oder bei einer Sauerstoffsättigung $< 90 \%$ (unter

2 - 4 L O₂/min) und gleichzeitiger Dyspnoe angeraten (5). Um bei diesen Patienten wieder eine Sauerstoffsättigung von 92 - 96 % zu erreichen, sollte die Oxygenierung bei einem Horovitz-Index von 100 - 300 mmHg mit Hilfe von High-Flow-Sauerstofftherapie (HFNC) oder CPAP/nicht-invasiver Beatmung unterstützt werden. Laut Leitlinie waren die Patienten dabei kontinuierlich zu monitoren, um bei Komplikationen jederzeit eine Intubation vornehmen zu können (5). Ab einem Horovitz-Index < 100 mmHg sollte grundsätzlich eine Intubation mit nachfolgender invasiver Beatmung durchgeführt werden (5). Falls Patienten trotzdem weiterhin unter einem schweren ARDS mit einem Horovitz-Index < 60 - 80 mmHg litten und bereits alle anderen Therapiemöglichkeiten angewandt worden waren, so wurde als letzte Option die Implantation einer veno-venösen ECMO zur Unterstützung des Gasaustauschs empfohlen (5).

1.2 Extrakorporale Membranoxygenierung

1.2.1 Definition

Die Extrakorporale Membranoxygenierung, kurz ECMO, ist eine technische Methode, bei der die pulmonale Funktion, also die Oxygenierung und Decarboxylierung des Blutes, bei einem Patienten mit einem Lungenversagen oder in anderen Fällen auch die kardiale Funktion von einer externen Maschine übernommen wird (11).

1.2.2 Indikationen einer veno-venösen ECMO-Therapie

Als Hauptindikation für den Einsatz der veno-venösen ECMO zählt ein schweres, akutes, jedoch reversibles respiratorisches Versagen, welches keine Besserung durch die optimale konventionelle Therapie zeigt (12). Im Falle eines ARDS soll gemäß der aktuellen ELSO-Leitlinie bei einem hypoxämischen Lungenversagen die ECMO dabei ab einem Horowitz-Index < 80 mmHg eingebaut werden, bei einem hyperkapnischen ab einem pH-Wert $< 7,25$ und $p_a\text{CO}_2 \geq 60$ mmHg (12). Auch während einer vorübergehenden Funktionsstörung der Lunge, wie einer bronchoalveolären Lavage oder einer Operation an der Trachea, kann die VV-ECMO angewandt werden (13).

1.2.3 Aufbau einer veno-venösen ECMO

Eine veno-venöse ECMO besteht aus einer Pumpe, einem Oxygenator, einem Wärmetauscher, zwei venösen Kanülen und Schläuchen (14). Nachstehend folgt jeweils eine kurze Beschreibung der jeweiligen Bestandteile.

Kanülen

Die Kanülen werden anhand ihres Durchmessers, ihrer Länge und ihrer Oberflächenbeschichtung unterschieden (14). Ihr Aufbau ist allerdings immer der gleiche: Die Spitze auf einer Seite der Kanüle dient der Erleichterung der perkutanen Anlage des Gefäßzugangs. Anschließend folgen über die gesamte Länge der Kanüle Metallspulen zur Verstärkung und am anderen Ende ein starrer Abschnitt, über welchen die Kanülen mit den Schläuchen verbunden werden können (14). Im Vergleich zu den arteriellen Kanülen sind die venösen meist breiter und länger (14).

Pumpe

Die hier verwendeten nicht-okklusiven Zentrifugalpumpen generieren durch das schnelle Drehen der Laufradschaufeln, die magnetisch an einen Elektromotor gekoppelt sind, einen Druckunterschied. Durch diesen wird das Blut aus den Gefäßen des Patienten entzogen (14). Die Flussrate der Pumpe wird vorwiegend durch den Zufluss- und Ausflussdruck bestimmt (14).

Zu den Vorteilen der Zentrifugalpumpe zählt neben der geringeren Hämolyserate im Vergleich zu anderen Pumpen auch, dass sie bei einer Luftembolie im Kreislauf automatisch stoppt (14). Außerdem kann das Blut des Patienten in beide Richtungen fließen, da diese Pumpen nicht okklusiv sind. Dies spielt vor allem eine Rolle, wenn der Druck, den das Herz des Patienten nach Erholung aufbauen kann, wieder zunimmt (14). Für den Notfall gibt es für jede Pumpe eine Handkurbel, mit deren Hilfe diese bei einem Pumpenausfall vorübergehend weiter betrieben werden kann (14).

Schläuche

Die steril verpackten, aus Polyvinylchlorid bestehenden verwendeten Schläuche wurden zur Verringerung ihrer Thrombogenität prophylaktisch einer Oberflächenbehandlung unterzogen. Sie haben einen Innendurchmesser von 9,525 mm (14).

Oxygenator

In diesem Abschnitt des Geräts findet die Oxygenierung und Decarboxylierung statt. Das Gas fließt dazu durch Fasern, die mit hydrophobem Polymethylpenten beschichtet sind, welches den Durchtritt von Gasen, nicht aber von Flüssigkeiten, entlang eines Druckgradienten erlaubt. Das Blut des Patienten fließt im Gegensatz zum Gas außen um die Fasern. Der Durchmesser der Fasern liegt bei $< 0,5$ mm (14).

Die Transferkapazität ist deutlich geringer als die einer normalen Lunge (200 - 250 vs. 3000 ml/min). Sie wird durch die Größe der Austauschoberfläche und den Durchmesser der Fasern beeinflusst (14).

Wärmetauscher

Diese kleine thermische Einheit nutzt das Prinzip der Konvektion: Durch heißes Wasser, welches bei Bedarf um den Oxygenator fließt, kann das darin befindliche Blut des Patienten indirekt erwärmt werden (14).

1.2.4 Anlage einer veno-venösen ECMO

Die Anlage einer veno-venösen Extrakorporalen Membranoxygenierung erfolgt mittlerweile aufgrund der geringeren Risiken im Vergleich zu chirurgischen Verfahren fast ausschließlich perkutan. Dadurch kann die Operationszeit verkürzt, aber auch das Risiko einer Blutung minimiert werden (15). Die perkutane Technik findet ihre Verwendung deshalb bei femoralen, jugulären und subclavialen Zugängen, wohingegen bei axillären Zugängen immer noch ein chirurgisches Vorgehen bevorzugt wird (15).

Perkutane Verfahren

Bei den perkutanen Verfahren unterscheidet man die femoro-jugulären von den femoro-femoralen Zugängen. Bei beiden Varianten wird zuerst die drainierende Kanüle in die V. femoralis implantiert. Dazu wird die V. femoralis nach sterilem Abdecken unter Ultraschallkontrolle punktiert. Anschließend wird die Punktionsstelle über einen Führungsdraht mit Hilfe von Gefäßdilatoren von zunehmendem Durchmesser auf die Größe der ausgewählten Kanüle erweitert und letztlich die Kanüle eingebracht. Beim femoro-jugulären Zugang, der am UKR bevorzugt verwendet wird, wird im Anschluss nach dem gleichen Prinzip die Implantation der rückführenden Kanüle in die V. jugularis interna durchgeführt. Diese soll proximal des rechten Atriums zum Liegen kommen. Beim femoro-femoralen Zugang hingegen erfolgt die Anlage der zweiten Kanüle in die V. femoralis der kontralateralen Seite. Abschließend werden die beiden Kanülen noch fixiert.

Chirurgische Verfahren

Neben den axillären Zugängen, bei denen man immer zu einer offenen bzw. chirurgischen Vorgehensweise greift, kommen diese Verfahren hauptsächlich in Ausnahmesituationen zum Einsatz. Dazu zählen perkutane Fehlpunktionen, z. B. während einer Reanimation, oder vorbekannte Gefäßerkrankungen sowie Situationen, in denen die Gefäße ohnehin bereits freigelegt wurden (16). Für die Verwendung dieser Verfahren spricht zum einen die Option einer adäquateren Blutstillung, zum anderen die freie Sicht auf die Blutgefäße und somit die Möglichkeit einer besseren Beurteilung ihrer Größe und Beschaffenheit. So kann bei ungeeigneten Gefäßen noch vor der Punktion die Entscheidung für eine Anlage auf der kontralateralen Seite getroffen werden (16). Auf die chirurgischen Verfahren soll hier aber nicht näher

eingegangen werden, da die in dieser Studie erfassten Patienten ausschließlich perkutan punktiert worden sind.

1.2.5 Nutzen der veno-venösen ECMO-Therapie

Die veno-venöse ECMO unterstützt die Lunge in ihrer Funktion der Oxygenierung und CO₂-Elimination, wodurch eine aggressive mechanische Beatmung vermieden werden kann, welche nur weitere beatmungsinduzierte Lungenschäden hervorrufen würde (12).

Außerdem hat die veno-venöse ECMO auch einen indirekt positiven Effekt auf die Hämodynamik. Durch die Reduktion des p_aCO₂ und Erhöhung des p_aO₂ können hohe Atemwegsdrücke reduziert und somit einer pulmonalen Hypertonie mit folgender Rechtsherzbelastung entgegengewirkt werden (17).

1.3 Forschungsstand

Bei meiner Literaturrecherche während der Planungsphase dieser Studie bin ich bereits auf Publikationen gestoßen, die prognostische Faktoren bei COVID-19-Patienten untersucht haben. In diesen zeigten Patienten mit z. B. niedrigeren Werten für Procalcitonin, CRP, LDH und D-Dimere und einem höheren Plasmaspiegel von Albumin eine geringere Krankheitsschwere (18). Ebenso gab es zu diesem Zeitpunkt auch Studien bezüglich des Outcomes von Patienten mit ARDS mit einer Extrakorporalen Membranoxygenierung als Therapie. Zur Kombination der beiden Themen, d. h. prognostische Faktoren bei COVID-19-Patienten an der ECMO, gab es zu Beginn dieser Studie bzw. in ihrer Planungsphase nur wenige Veröffentlichungen. In diesen konnten bereits z. B. ein höheres Alter (19) (20), ein höherer SOFA-Score und ein niedrigerer mittlerer arterieller Druck bei Aufnahme der Patienten (21) sowie ein niedrigerer Horowitz-Index vor Beginn der ECMO-Therapie (20) als Risikofaktoren für ein schlechteres Outcome identifiziert werden. Ebenso waren auch in diesen Fällen höhere Werte für Procalcitonin und CRP mit einer erhöhten Mortalität assoziiert (21). Allerdings wurden in den eben genannten Studien oft auch Patienten mit einer anderen Form der ECMO-Therapie als der veno-venösen eingeschlossen. Am Universitätsklinikum Regensburg wurden zu diesem Zeitpunkt zwar bereits Daten von COVID-19-Patienten an der veno-venösen ECMO untersucht, waren allerdings noch nicht veröffentlicht worden und betrachteten lediglich Langzeit-ECMO-Patienten, d. h. Patienten, die länger als 30 Tage an eine Extrakorporale Membranoxygenierung angeschlossen waren (22). Mehr als die Hälfte der Patienten in unserem Kollektiv war hingegen nur kurze Zeit auf ECMO-Unterstützung angewiesen. Da zu Beginn unserer Studie zu diesem Thema also keine besonders gute Datenlage existierte, sollte diese Lücke mit Hilfe dieser Arbeit gefüllt werden.

Zum Zeitpunkt der Auswertung meiner eigenen Untersuchungen gab es aber auch bezüglich der prognostischen Faktoren für ein gutes Outcome bei COVID-19-Patienten an der veno-venösen ECMO zahlreiche Publikationen. Einige davon konnten einen negativen Effekt von langen invasiven Beatmungszeiten vor ECMO-Implantation als Prädiktor für ein schlechteres Outcome identifizieren (23) (24), wohingegen andere Studien zu dem Ergebnis kamen, dass sich dieser Parameter zwischen Überlebenden und Nicht-Überlebenden nicht statistisch signifikant unterscheidet (25) (26). Ebenso profitierten Patienten in Studien signifikant von einer schnelleren ECMO-Anlage nach

Aufnahme in ein Krankenhaus (27) (28) bzw. auf die Intensivstation (26) sowie einem kürzeren Abstand zwischen Symptombeginn und Kanülierung (21) (26). Außerdem wurde eine längere Dauer der ECMO-Therapie in einer Studie als prognostischer Faktor für das Outcome der Patienten ausgeschlossen (23). Allerdings waren die Patientenkohorten in den meisten der hier genannten Publikationen vergleichsweise klein. In anderen Studien konnten zudem eine hohe Expertise und Routine (gemessen an Fallzahlen) in spezialisierten Zentren (29) sowie eine höhere Anzahl an Thrombozyten und niedrigere D-Dimere (30) als positive Prädiktoren für das Überleben der Patienten identifiziert werden. Ein Nierenversagen vor ECMO-Therapie zeigte ebenfalls einen negativen Einfluss auf das Überleben der SARS-CoV-2-Infizierten (28).

Als Scores zur Vorhersage des Überlebens an der ECMO bei respiratorischen Problemen gab es zum Zeitpunkt der Datenauswertung bereits den RESP-, PRESET- und PRESERVE-Score, welche allerdings nicht spezifisch für den Einsatz bei COVID-19-Patienten entwickelt oder angepasst wurden. Der RESP-Score wies diesbezüglich in einer Studie auch Defizite bei dieser Patientengruppe auf (31). Der PRESET-Score hingegen zeigte in einer anderen Untersuchung statistisch signifikante Unterschiede in den nach Outcome getrennten Gruppen (32).

Andere Publikationen stellten lediglich Case-Reports dar, spiegelten nur besondere Patientengruppen wie z. B. Schwangere oder Kinder wider oder bezogen sich auf Unterschiede hinsichtlich der verschiedenen SARS-CoV-2-Wellen bzw. ARDS bei anderen Atemwegserkrankungen.

2 Material und Methoden

2.1 Genehmigung der Studie durch die Ethikkommission

Die Durchführung der Studie wurde in einem vereinfachten Verfahren unter Einhaltung der jeweiligen Richtlinien und Gesetze von der Ethikkommission der Universität Regensburg genehmigt (Nummer 20-1790-104). Eine Abbildung des diesbezüglichen Schreibens der Ethikkommission ist im Anhang zu finden.

Durch das retrospektive Studiendesign und die Anonymisierung aller Patientendaten war eine Zustimmung der Patienten zur Teilnahme an der Studie nicht erforderlich.

2.2 Patientenkollektiv

Für die Studie wurden Patienten ausgewählt, die aufgrund ihrer SARS-CoV-2-Erkrankung auf einer Intensivstation des Universitätsklinikums Regensburg eine veno-venöse Extrakorporale Membranoxygenierung erhalten haben. Der Beginn der ECMO-Therapie erfolgte unmittelbar vor Zuverlegung ans UKR, d. h. sofortige Zuverlegung nach Kanülierung im externen Krankenhaus, bis 14 Tage nach Aufnahme am UKR. Andernfalls wurden die Patienten aus dem Kollektiv ausgeschlossen. Außerdem musste der Aufnahmezeitpunkt zwischen dem 01.03.2020 und dem 31.12.2021 liegen. Schwangere und Patienten unter 18 Jahren wurden ebenso wie Patienten mit veno-arterieller ECMO oder einem Wechsel zu solcher nicht in die Studie aufgenommen.

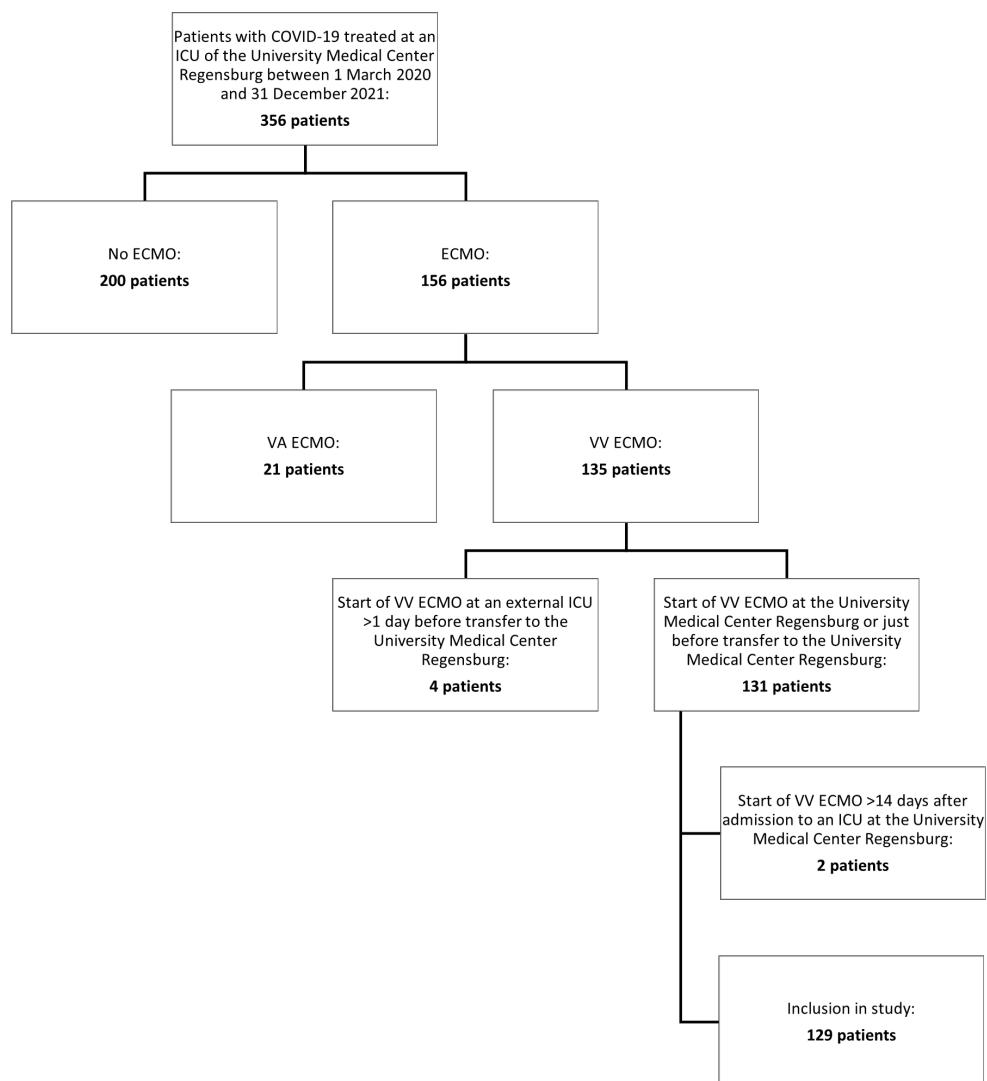


Abbildung 2: Flowchart Patientenkollektiv

2.3 Datenerhebung

Die Daten wurden retrospektiv zum Großteil aus dem Programm Metavision (MV; MetaVisionSuite®, Version V6.9.0.23, IMDsoft®, Tel Aviv, Israel) übernommen, welches auf den Intensivstationen des UKR zur Protokollierung eingesetzt wird. Außerdem wurden auch Daten aus der Datenbank der Kardiotechnik sowie aus Arztbriefen aus SAP (SAP® Enterprise resource planning, Version 6.0 EHP7 SP21, SAP SE, Walldorf, German) und dem digitalen Archiv (bzw. direkt im Archiv) erhoben. Die gesammelten Daten wurden anschließend alle in einer Excel-Tabelle zusammengetragen (Microsoft Office Professional Plus 2019, Version 16.0.10396.20023, Microsoft Corporation).

2.3.1 Patientendaten

Alter (abgerundet auf volle Jahre), Geschlecht (männlich/weiblich), BMI (kg/m²), vorbestehende Immunsuppression (ja/nein), Outcome (Überleben/Versterben), Versterben an der ECMO (ja/nein) und die Todesursache wurden aus der Datenbank der Kardiotechnik bzw. aus SAP übernommen. Das Outcome wurde zum Zeitpunkt des Verlassens der Intensivstation bestimmt. War ein Patient bereits verstorben, so wurde er als Nicht-Überlebender eingestuft. Starb er erst nach Verlassen der ITS, so zählt er als Überlebender. Vorerkrankungen (ausgenommen Allergien) wurden aus den Arztbriefen aus SAP herausgeschrieben. Wenn dort keine Angaben zu finden waren, wurde im digitalen Archiv bzw. direkt im Archiv nachgeforscht. Der Ort der Kanülierung (internes/externes Krankenhaus) wurde aus der Datenbank der Kardiotechnik erfasst. Lediglich in einem Fall ließ sich aus dem Arztbrief in SAP eindeutig feststellen, dass diese Angabe nicht richtig war und wurde dementsprechend ausgebessert.

2.3.2 Parameter vor ECMO-Beginn

Die Fragen nach den punktierten Gefäßen, der Größe der Kanülen (Fr), möglichen Problemen bei der Implantation sowie nach einem Nierenversagen während dieses Krankenhausaufenthalts vor Implantation der ECMO (ja/nein) wurden mittels der Angaben aus der Datenbank der Kardiotechnik beantwortet.

Für intern kanülierte Patienten wurden die Daten der letzten arteriellen Blutgasanalyse innerhalb 24 Stunden vor ECMO-Implantation (pH temperaturkorrigiert, HCO_3^- Standard und BE in mmol/L, $p_a\text{O}_2$ und $p_a\text{CO}_2$ in mmHg, Hb in g/dL, Laktat in mg/dL) aus der 1-Minuten-Ansicht aus Metavision übernommen. Der Horovitz-Index (mmHg) wurde ebenfalls zu diesem Zeitpunkt erfasst. Bei den Laborwerten wurden die letzten Werte innerhalb 24 Stunden vor Startzeitpunkt der ECMO aus Metavision erhoben. Dabei wurden folgende Parameter erfasst: Kreatinin (mg/dL), Harnstoff (mg/dL), AST (U/L), ALT (U/L), INR, LDH (U/L), CRP (mg/L), PCT (ng/mL), Leukozyten (1/nL), D-Dimere (mg/L), Thrombozyten (1/nL), IL-6 (pg/mL). Die Daten für Medikamentenlaufzeiten (Norepinephrin und Epinephrin in mg/h), mittleren arteriellen Blutdruck (mmHg) und Beatmung (FiO_2 in %, PEEP in mbar, AMV in L/min, Tidalvolumen in mL) stammen ebenfalls aus Metavision zum Zeitpunkt 30 Minuten vor ECMO-Start. Der Wert für p_{mean} (mbar) wurde für alle Patienten aus der Datenbank der Kardiotechnik übernommen.

Für extern kanülierte Patienten stammen die Werte für die Blutgasanalyse, das Labor, Medikamentenlaufzeiten, MAP und Beatmung alle aus der Datenbank der Kardiotechnik.

2.3.3 Zeiträume

Die Dauer des Aufenthalts auf einer Intensivstation vor Kanülierung (in Tagen) wurde für alle Patienten aus den vorliegenden Arztbriefen erhoben. Wenn dort keine diesbezüglichen Informationen zu finden waren, wurden diese aus der Datenbank der Kardiotechnik übernommen. Der Zeitpunkt für den Krankheitsbeginn wurde als Symptombeginn festgesetzt. Wenn dieser im Arztbrief nicht zu finden war, wurde das Datum des ersten positiven SARS-CoV-2-Tests bzw. alternativ das Datum aus der Datenbank der Kardiotechnik verwendet. Mit diesem Datum wurde dann der Zeitraum bis zum Einbau der ECMO (in Tagen) errechnet. Der Zeitpunkt der Intubation wurde ebenfalls aus dem Arztbrief übernommen und anschließend die Zeitspanne bis zur Kanülierung (in Tagen) berechnet. Gab es dabei mehrere Intubationen, wurde das Datum der letzten Intubation vor ECMO-Implantation zur Berechnung verwendet. Der Startzeitpunkt für die Extrakorporale Membranoxygenierung wurde bei extern kanülierten Patienten von der Kardiotechnik übernommen. Bei intern kanülierten

Patienten wurde der Zeitpunkt im Zusammenspiel aus dem angegebenen Zeitpunkt der Kardioteknik, dem Anstieg der S_pO_2 , dem Absinken des Atemminutenvolumens und der FiO_2 sowie dem Startzeitpunkt laut Metavision bestimmt. Falls ein Patient zweimal kanüliert wurde, so wurde der Zeitpunkt der ersten Kanülierung als Startzeitpunkt festgesetzt. Zur Bestimmung der Dauer der ECMO-Therapie (in Tagen) wurde jeder angefangene Tag mit laufender ECMO herangezogen. Wurde ein Patient zwischenzeitlich von der ECMO genommen, aber anschließend nochmals kanüliert, so wurden beide Zeiträume bei der Berechnung der Therapiedauer, allerdings ohne die Therapiepause, berücksichtigt. Zuletzt wurde bei den verstorbenen Patienten der Zeitraum von Beginn der ECMO-Therapie bis zum Tod (in Tagen) berechnet. Der Todeszeitpunkt stammt aus den Arztbriefen in SAP.

2.3.4 Verlaufparameter

Im Verlauf der ECMO-Therapie wurden unterschiedliche Parameter in vier verschiedenen Zeiträumen erfasst. Die Werte wurden für extern und intern kanülierte Patienten aus Metavision erhoben.

Zeiträume

- 1. Zeitraum: Tag 1, 0 - 24 h
- 2. Zeitraum: Tag 3, 48 - 72 h
- 3. Zeitraum: Tag 5, 96 - 120 h
- 4. Zeitraum: Tag 10, 216 - 240 h

Parameter

Für pH, HCO_3^- (mmol/L), BE (mmol/L), Cl^- (mmol/L), Hb (g/dL) und Laktat (mg/dL) wurden Mittelwert, Minimum und Maximum aus allen Werten des jeweiligen Zeitraums aus Metavision übernommen. Für p_aO_2 (mmHg) und p_aCO_2 (mmHg) wurden Mittelwert, Minimum und Maximum selbst aus der 1-Stunden-Ansicht der arteriellen Blutgasanalysen ermittelt. In wenigen Fällen lag ein p_aO_2 von > 350 mmHg vor, was einen Eingabefehler vermuten ließ. Bei diesen Ausnahmen wurde dieser hohe Wert jeweils weggelassen. Von den Laborwerten (Troponin T in ng/L, GFR in mL/min/1,73 m², Kreatinin in mg/dL, Harnstoff in mg/dL, AST in U/L, ALT in U/L, INR, LDH in U/L, CRP in mg/L, PCT in ng/mL, Leukozyten pro nL, Ferritin in ng/mL,

D-Dimere in mg/L, Thrombozyten pro nL, Lymphozyten absolut in 1000/ μ L, IL-6 in pg/mL) wurden sowohl Mittelwert als auch Minimum und Maximum aus der 24-Stunden-Anzeige aus Metavision übernommen. Waren die Werte mit Zeichen wie „<“ oder „>“ versehen, so wurden diese weggelassen, da kein genauere Wert ermittelt werden konnte. Der Mittelwert der Medikamentenlaufzeiten für Norepinephrin (mg/h), Epinephrin (mg/h) und Vasopressin/Argipressin (I.E./h) wurde aus der 2-Stunden-Ansicht in Metavision bestimmt, indem die in diesem Zeitraum (24 Stunden) verabreichte Menge auf eine Stunde umgerechnet wurde. Minimum und Maximum wurden selbst herausgesucht. Für den mittleren arteriellen Druck (mmHg) und die Herzfrequenz (Schläge/min) wurde der Mittelwert aus der 24-Stunden-Ansicht in Metavision erfasst, Minimum und Maximum hingegen wurden aus der 1-Stunden-Ansicht selbst ermittelt. Bei den letzten beiden Werten wurden allerdings negative Werte, 0 mmHg oder Werte > 150 mmHg nicht mitberechnet, sofern diese nicht ins Verlaufsbild passten und sich als Messfehler deuten ließen. Beim Pumpenfluss (L/min) und Sweep-Gas-Fluss (L/min) wurden Mittelwert, Minimum und Maximum aus der 24-Stunden-Ansicht aus Metavision übertragen. Bei der Beatmung wurden die Mittelwerte für FiO₂ (%), PEEP (mbar), AMV (L/min) und Tidalvolumen (mL) mit Hilfe der 24-Stunden-Ansicht in Metavision erfasst. Die dazugehörigen Minima und Maxima (außer Tidalvolumen) wurden aus der 1-Stunden-Ansicht eigens herausgelesen. Mittelwert, Minimum und Maximum für den Horovitz-Index (mmHg) und p_{peak} (mbar) wurden aus der 1-Stunden-Ansicht selbst berechnet. Allerdings gab es auch bei den Werten für den Horovitz-Index, wie beim p_{aO_2} , Werte von > 400 mmHg, welche sich nicht erklären ließen und bei der Berechnung nicht beachtet wurden. Bei den ITS-Scores wurden die Mittelwerte aus der 24-Stunden-Ansicht in Metavision erfasst. Bei Fieber (ja/nein) wurde nur „ja“ angegeben, wenn das Tagesmaximum in der 24-Stunden-Ansicht in Metavision $\geq 38,0$ °C war. Zur Bestimmung der Medikamentengabe wurde betrachtet, ob in der 24-Stunden-Ansicht in Metavision während dieses Zeitraums eine Gabe von Heparin/Argatroban/Enoxaparin bzw. Acetylsalicylsäure eingetragen war (ja/nein). Die Frage nach dem Erhalt einer Nierenersatztherapie (ja/nein) und der ECMO-Therapie (ja/nein) wurde ebenfalls mit Hilfe der 24-Stunden-Ansicht beantwortet. Dabei zählt jeder angefangene Tag einer solchen Therapie als Behandlungstag.

2.4 Datenanalyse

Die Auswertung wurde mit Hilfe des Statistikprogramms SPSS (IBM SPSS Statistics™ 28, IBM, Armonk, USA) vorgenommen.

2.4.1 Metrische Daten

p-Werte

Für alle metrischen Daten wurde zur Ermittlung des p-Werts ein exakter Mann-Whitney-U-Test für zwei unabhängige Stichproben herangezogen (exakte zweiseitige Signifikanz). Dabei wurden Überlebende und Verstorbene getrennt voneinander betrachtet. Dazu wurde in SPSS die Funktion „Analysieren ► Nicht parametrische Tests ► Klassische Dialogfelder ► 2 unabhängige Stichproben“ verwendet. Anschließend wurde das Outcome mit 0 und 1 als Gruppierungsvariable festgesetzt und die metrischen Daten als Testvariablen. Zuletzt wurden die Optionen „Mann-Whitney-U-Test“, „Exakt“ und „Fallausschluss Test für Test“ ausgewählt. Bei der Auswertung zählen p-Werte $< 0,05$ als signifikant, p-Werte $< 0,01$ als hoch signifikant.

Vergleich von Mittelwerten

Außerdem wurden die beiden Gruppen hinsichtlich ihrer Mittelwerte, Anzahl der Fälle, Standardabweichungen, Minima, Maxima und Median der verschiedenen Parameter zu den jeweiligen Zeitpunkten verglichen. Dazu kam die SPSS-Funktion „Analysieren ► Mittelwerte vergleichen ► Mittelwerte“ zum Einsatz. Als abhängige Variablen wurden dann die metrischen Daten ausgewählt, als unabhängige Variable wiederum das Outcome. Unter „Optionen“ wurden die oben genannten gewünschten Vergleichswerte festgelegt.

t-Test

Zuletzt wurde der t-Test für alle Variablen jeweils mit einem Konfidenzintervall von 95 % unter der Funktion „Analysieren ► Mittelwerte vergleichen ► t-Test bei unabhängigen Stichproben“ durchgeführt. Dabei stellten die metrischen Daten wieder die abhängigen Variablen dar, das Outcome die Gruppierungsvariable. Der Fallausschluss fand wie beim Mann-Whitney-U-Test Fall für Fall statt.

Box-Plots

Um die Unterschiede zwischen Überlebenden und Verstorbenen auch graphisch darzustellen, wurden für die Werte, die im Verlauf über 10 Tage erfasst wurden, noch Box-Plots erstellt. Dazu wurde in SPSS der Pfad „Grafik ► Klassische Dialogfelder ► Boxplot ► Gruppiert + Auswertung über verschiedene Variablen“ gewählt. Als Kategorieachse wurde das Outcome gewählt, während in einer Box jeweils ein Parameter von Tag 1 bis Tag 10 betrachtet wurde. Der Fallausschluss fand Variable für Variable statt. Anschließend wurden in den Grafiken diejenigen Tage der erfassten Parameter mit „*“ markiert, an denen sich im Mann-Whitney-U-Test statistisch signifikante Unterschiede zwischen den beiden Gruppen zeigten.

2.4.2 Kategorische Daten

Mit Hilfe der exakten zweiseitigen Signifikanz aus dem Chi-Quadrat-Test wurde die Unabhängigkeit der Variablen voneinander geprüft. Dabei wurde unter dem SPSS-Pfad „Analysieren ► Deskriptive Statistiken ► Kreuztabellen“ das Outcome als Spalte definiert und jeder Parameter einzeln als Zeile ausgewertet. Zusätzlich wurde die Option „Exakt“ angewählt.

2.5 Erstellung der Regressionsmodelle

Zur Erstellung der beiden Regressionsmodelle wurde mittels SPSS jeweils eine binär logistische Regression („Analysieren ► Regression ► binär logistisch“) mit dem Outcome als abhängiger Variable und den jeweiligen ausgewählten Parametern für das Modell vor ECMO-Beginn und an Tag 10 als Kovariaten durchgeführt. Aus den sich daraus ergebenden Regressionskoeffizienten wurde wiederum eine Gleichung erstellt, die die Wahrscheinlichkeit für das Versterben der einzelnen Patienten prognostizieren soll. Mit Hilfe einer anschließenden ROC-Analyse („Analysieren ► Klassifizieren ► ROC-Analyse“, Zustandsvariable = erhobenes Outcome, Wert der Zustandsvariable = 1, Testvariable = prognostiziertes Outcome) wurden dann anhand des Verlaufs der ROC-Kurve Grenzwerte ausgewählt, die die Patienten in verschiedene sinnvolle Gruppen mit unterschiedlichen Überlebenswahrscheinlichkeiten einteilen.

Wichtig zu erwähnen ist, dass für die Erstellung der Regressionsmodelle nicht alle 129 Datensätze verwendet wurden. Zum einen wurden die Werte derjenigen Patienten, die an Tag 10 bereits von der veno-venösen ECMO entwöhnt worden waren (9 Patienten), für das Modell an Tag 10 nicht berücksichtigt. Da der Sinn dieses Modells war, eine Entscheidungshilfe bezüglich der Fortführung der ECMO-Therapie zu erstellen, hätten diese Patienten sonst erwartungsgemäß auf ihrem Weg der Besserung bessere Werte gezeigt und somit die Ergebnisse verfälscht. Außerdem waren an Tag 10 bereits 5 Patienten verstorben. Deshalb konnten zu diesen folglich an Tag 10 keine Daten mehr erhoben werden. Zudem fehlten beim initialen Modell bei einem Patienten der Wert für die Anzahl der Thrombozyten und beim Modell an Tag 10 bei 2 Patienten jeweils mindestens ein Wert für einen Parameter, der Bestandteil des Modells ist. Somit wurde für das initiale Modell nur mit den Werten von 128 Patienten und für das Modell an Tag 10 nur mit Werten von 113 Patienten gerechnet.

3 Darstellung der eigenen Untersuchungen

3.1 Patientendaten

Von 129 Patienten, die im Zeitraum vom 01.03.2020 bis 31.12.2021 am Universitätsklinikum Regensburg die Einschlusskriterien erfüllten, waren 101 Männer (78,3 %). Insgesamt haben 81 Patienten (62,8 %) nach VV-ECMO-Therapie die Intensivstation des UKR lebend verlassen (survivor), darunter 61 Männer (75,3 % der Überlebenden). Unter den 48 Verstorbenen (non-survivor) befanden sich 40 Männer (83,3 % der Verstorbenen) und 8 Frauen.

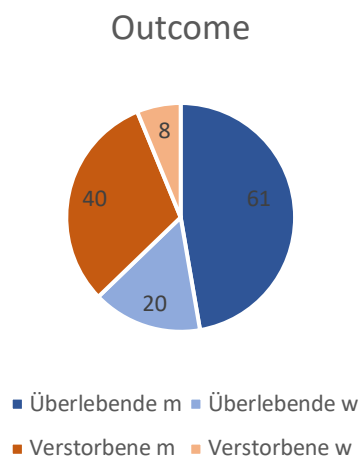


Abbildung 3: Outcome

Die Todesursachen reichten von Multiorganversagen (21 Patienten), Atemversagen (17 Patienten), zerebraler Blutung (5 Patienten) über tödliche Blutung (2 Patienten) bis hin zu Herzversagen (1 Patient), zerebraler Ischämie (1 Patient) und intestinaler Ischämie (1 Patient).

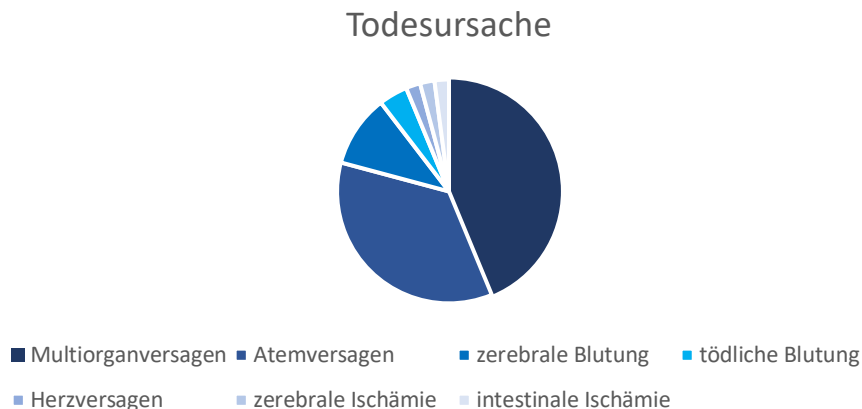


Abbildung 4: Todesursache

Das Durchschnittsalter lag insgesamt bei $54,4 \pm 9,2$ Jahren. Dabei waren die Überlebenden mit $52,6 \pm 8,1$ Jahren zu Beginn der Behandlung deutlich jünger als die Nicht-Überlebenden ($57,4 \pm 10,1$ Jahre, $p < 0,01$). Der Body-Mass-Index lag bei den Überlebenden mit $31,3 \pm 6,6$ kg/m² etwas über dem der Nicht-Überlebenden ($30,1 \pm 5,4$ kg/m²), was sich allerdings nicht als statisch signifikant herausstellte ($p = 0,618$). Auch zwischen Geschlecht ($p = 0,378$) oder Ort der Implantation (UKR vs. Externes KH, $p = 0,254$) und Outcome ließ sich kein statistisch signifikanter Zusammenhang erkennen. Nur einer der Überlebenden (1,2 %) hatte bereits vor Beginn der Therapie ein akutes Nierenversagen (AKI) entwickelt, wohingegen dies fünf der Verstorbenen (10,4 %) betraf ($p = 0,025$).

Im Folgenden sind Beispiele der erfassten Vorerkrankungen aufgeführt:

Tabelle 2: Kategorien Vorerkrankungen

Kategorie	Beispielvorerkrankung
Kardiovaskulär	aHT, Kardiomegalie, Cor pulmonale, AVRT, DCM, Z. n. PTCA/Stent/Bypass
Pulmonal	Z. n. Lungenarterienembolie, Obesitashypoventilationssyndrom, Z. n. Pneumonie
Renal	CKD, chronisches Nierenversagen
Endokrinologisch	DM II, Hypothyreoidismus
Gastrointestinal	Cholezystolithiasis, Cholezystektomie, Z. n. perforierter Sigmoiddivertikulitis, Z. n. Appendektomie, Steatosis Hepatis, Gastritis, Morbus Crohn, ulcerative Colitis
Metabolisch	Hyperlipidämie, Hyperurikämie, Hypokaliämie, Eisenmangelanämie
Dermatologisch	Psoriasis (vulgaris)
Neurologisch	Polyneuropathie, chronisches Schmerzsyndrom, Restless-Leg-Syndrom
Orthopädisch	Z. n. Knie-TEP, rheumatoide Arthritis
Gynäkologisch/ urologisch	Z. n. Ovariectomie, Z. n. Sektio, Z. n. Sterilisation, Z. n. Adnexektomie, benigne Prostatahyperplasie
Malignom	Plattenepithelkarzinom, Melanom, Hodenkarzinom
Übergewicht	BMI > 30 kg/m ²
Noxen	(Z. n.) Nikotinabusus, Alkoholabusus
Infektion	Z. n. Hepatitis B, Herpes Zoster, Thrombophlebitis
Sonstige	Schlafapnoe, Lymphödem, Presbyakusis, Autismus, Panikattacken, Depression

Bei den Nicht-Überlebenden litten 55,3 % an einer kardiovaskulären, 12,8 % an einer pulmonalen, 6,4 % an einer renalen, 21,3 % an einer endokrinologischen, 25,5 % an einer gastrointestinalen, 12,8 % an einer metabolischen, 6,4 % an einer

dermatologischen, 6,4 % an einer neurologischen, 21,3 % an einer gynäkologischen bzw. urologischen, 10,6 % an einer malignen und 8,5 % an einer infektiösen Vorerkrankung. 43,8 % der Verstorbenen waren an Adipositas erkrankt und bei 12,8 % von ihnen war ein Missbrauch von Noxen bekannt. Bei all diesen und auch anderen sonstigen Vorerkrankungen zeigte sich allerdings kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen Überlebenden und Verstorbenen. Dieser fand sich nur im Rahmen der orthopädischen Vorerkrankungen (Überlebende 9,9 % vs. Verstorbene 29,8 %, $p = 0,007$).

3.2 Parameter vor ECMO-Beginn

Initial zeigte sich in der arteriellen Blutgasanalyse lediglich der Wert des p_aCO_2 statistisch signifikant: Überlebende $62,9 \pm 16,9$ mmHg vs. Verstorbene $72,3 \pm 24,0$ mmHg, $p = 0,022$. Bei den initialen Laborwerten zeigten sowohl die Harnstoffwerte als auch die Thrombozytenzahlen p-Werte von $< 0,05$: Harnstoff $p = 0,023$ (Überlebende $60,1 \pm 38,8$ mg/dL vs. Verstorbene $72,3 \pm 35,0$ mg/dL), Thrombozyten $p = 0,006$ (Überlebende $321,3 \pm 132,2$ /nL vs. Verstorbene $262,0 \pm 121,0$ /nL). In Bezug auf die kreislaufbezogenen Werte zeigte sich kein Zusammenhang zwischen der Laufrate von Norepinephrin sowie dem mittleren arteriellen Blutdruck vor Therapiebeginn und dem Outcome der Patienten. Ebenso gab es keine signifikanten Unterschiede zwischen den beiden Gruppen hinsichtlich der Beatmungsparameter.

In den folgenden Tabellen werden jeweils Mittelwert, Standardabweichung, Minimum und Maximum der Parameter getrennt nach Outcome dargestellt. Außerdem sind auch die p-Werte mit aufgeführt. P-Werte $< 0,05$ wurden rosa gefärbt, p-Werte $< 0,01$ lila.

Tabelle 3: Analyse Parameter initial

	Survivors				Non-survivors				95%-CI of MD			p
	mean	SD	min	max	mean	SD	min	max	mean	min	max	
pH	7.30	0.10	7.02	7.51	7.27	0.13	6.92	7.49	0.03	-0.01	0.08	1.771E-01
HCO ₃ ⁻	27.8	5.7	19.0	46.2	29.2	6.9	19.0	42.0	-1.4	-3.9	1.0	3.114E-01
BE	2.8	5.3	-6.1	18.6	4.1	5.9	-7.0	16.0	-1.4	-3.4	0.7	2.735E-01
paO ₂	67.6	16.5	19.6	106.0	72.7	39.4	33.0	313.0	-5.0	-17.0	6.9	9.024E-01
paCO ₂	62.9	16.9	38.5	140.0	72.3	24.0	38.7	162.0	-9.4	-17.2	-1.5	2.181E-02
Hb	11.3	2.0	8.2	17.3	10.8	2.0	7.3	14.2	0.6	-0.2	1.3	1.999E-01
Lactate	14.3	6.4	5.0	35.0	14.9	9.1	5.0	52.0	-0.6	-3.6	2.4	7.652E-01
Creatinine	1.1	0.7	0.3	3.7	1.3	0.9	0.3	4.7	-0.2	-0.6	0.1	1.736E-01
Urea	60.1	38.8	13.0	273.0	72.3	35.0	15.0	159.0	-12.2	-25.5	1.2	2.303E-02
AST	78	70	18	494	80	96	24	515	-2.7	-35.0	29.7	5.250E-01
ALT	65	50	16	250	69	64	10	388	-4.2	-26.0	17.5	7.939E-01
INR	1.1	0.3	0.9	3.4	1.3	1.2	0.9	9.5	-0.2	-0.5	0.2	2.348E-01
LDH	534	386	60	2905	501	260	175	1336	33.6	-80.1	147.2	9.752E-01

CRP	146.8	135.9	1.0	547.0	160.2	119.8	1.1	506.0	-13.4	-59.1	32.4	3.010E-01
PCT	1.1	1.8	0.1	11.0	2.8	6.8	0.1	39.0	-1.7	-3.8	0.5	1.718E-01
WBC	13.1	8.6	2.6	68.0	13.3	6.8	3.5	37.8	-0.2	-3.0	2.5	4.757E-01
D-Dim	7.6	9.9	0.5	35.0	8.9	9.5	1.0	35.0	-1.3	-5.0	2.3	6.665E-02
Platelets	321.3	132.2	107.0	744.0	262.0	121.0	67.0	603.0	59.3	13.7	104.8	6.362E-03
IL6	642	1687	3	13324	626	1380	12	8140	16.2	-549.0	581.4	4.319E-01
Nor	0.8	0.9	0.0	4.6	0.8	1.0	0.0	4.2	0.0	-0.4	0.3	5.807E-01
MAP	73.7	13.2	55.0	127.0	70.4	15.1	5.0	96.0	3.3	-2.0	8.6	4.251E-01
FiO ₂	95.6	13.2	0.8	100.0	95.1	11.1	60.0	100.0	0.5	-3.9	4.8	7.492E-01
HV	75.1	29.4	19.6	236.3	80.6	43.7	33.0	313.0	-5.4	-20.0	9.2	6.656E-01
PEEP	14.2	3.0	4.9	21.0	14.2	2.6	5.6	19.0	0.0	-1.0	1.0	6.422E-01
VT	473.6	130.0	120.0	876.0	480.9	162.8	3.0	825.0	-7.3	-63.2	48.7	8.175E-01
Pmean	21.9	3.7	13.0	33.0	21.3	3.8	12.0	35.0	0.6	-0.8	2.0	5.455E-01

3.3 Zeiträume

Bei der Datenerfassung wurden unterschiedliche Zeiträume betrachtet. Die Dauer von Symptombeginn bis zur Implantation einer VV-ECMO war bei den Überlebenden mit $14,6 \pm 6,6$ Tagen etwas kürzer als bei den Verstorbenen ($16,3 \pm 6,7$ Tage, $p = 0,137$). Als statistisch signifikant erwiesen sich aber nur die Zeiträume zwischen Aufnahme auf die Intensivstation (Überlebende $7,1 \pm 6,0$ Tage vs. Verstorbene $10,0 \pm 6,4$ Tage, $p = 0,008$) bzw. Intubation (Überlebende $4,7 \pm 5,4$ Tage vs. Verstorbene $7,1 \pm 6,4$ Tage, $p = 0,016$) und ECMO-Implantation. Die Dauer der ECMO-Therapie zeigte sich mit einem p-Wert von 0,088 als nicht signifikant.

3.4 Verlaufsparemeter

3.4.1 Arterielle Blutgasanalyse

Bei den pH-Werten zeigte sich der Durchschnitt sowohl an Tag 5 ($p = 0,008$) als auch an Tag 10 ($p = 0,041$), das Minimum des pH-Werts dagegen nur an Tag 10 ($p = 0,049$), als statistisch signifikant. Dabei profitierten die Patienten von einem etwas höheren pH-Wert. Der Höchstwert des Bikarbonats erwies sich an Tag 5 mit einem p-Wert von 0,050 als signifikant. An Tag 10 sind die p-Werte von Durchschnitt ($p = 0,005$), Minimum ($p = 0,003$) und Maximum ($p = 0,004$) des Bikarbonats $< 0,05$. Bezüglich des Base Excess ließ sich eine statistische Signifikanz an Tag 5 und 10 sowohl für den Durchschnitt (Tag 5 $p = 0,046$, Tag 10 $p = 0,007$) als auch den Höchstwert (Tag 5 $p = 0,032$, Tag 10 $p = 0,008$) feststellen, für den Tiefstwert hingegen nur an Tag 10 ($p = 0,004$). Nicht nur beim pH-Wert, sondern auch beim Bikarbonat und BE profitierten die Patienten von höheren Werten. Im Hinblick auf die Chlorid-Werte an Tag 10 brachten niedrigere Werte im Durchschnitt ($p = 0,029$),

Minimum ($p = 0,012$) und Maximum ($p = 0,025$) Vorteile bezüglich des Outcomes. An Tag 3 und 10 profitierten die Patienten von höheren Mittelwerten (Tag 3 $p = 0,009$, Tag 10 $p = 0,013$) und Minima (Tag 3 $p = 0,015$, Tag 10 $p = 0,010$) des arteriellen Sauerstoffpartialdrucks (p_aO_2) sowie an Tag 5 von höheren Minima ($p = 0,002$). Ein höheres Hämoglobin-Minimum an Tag 1 ($p = 0,030$) und 5 ($p = 0,046$) sowie Maximum an Tag 10 ($p = 0,007$) zeigten einen positiven Einfluss auf das Überleben. Ein Zusammenhang zwischen dem arteriellen CO_2 -Partialdruck oder Laktat und dem Outcome konnte nicht festgestellt werden.

Tabelle 4: Analyse Verlauf Arterielle Blutgasanalyse

	Survivors				Non-survivors				95%-CI of MD			p
	mean	SD	min	max	mean	SD	min	max	mean	min	max	
pH av 1	7.46	0.05	7.30	7.57	7.46	0.06	7.34	7.62	0.00	-0.02	0.02	9.661E-01
pH av 3	7.45	0.04	7.33	7.54	7.45	0.04	7.36	7.55	0.00	-0.01	0.02	4.958E-01
pH av 5	7.45	0.03	7.36	7.52	7.43	0.05	7.28	7.52	0.02	0.01	0.04	8.479E-03
pH av 10	7.45	0.03	7.38	7.51	7.42	0.05	7.28	7.52	0.02	0.01	0.04	4.055E-02
pH min 1	7.37	0.08	7.06	7.50	7.36	0.10	7.07	7.57	0.01	-0.02	0.04	6.260E-01
pH min 3	7.40	0.05	7.28	7.49	7.40	0.05	7.31	7.53	0.00	-0.01	0.02	4.916E-01
pH min 5	7.41	0.04	7.31	7.50	7.38	0.06	7.20	7.48	0.02	0.00	0.04	6.169E-02
pH min 10	7.39	0.04	7.30	7.52	7.37	0.06	7.19	7.46	0.03	0.01	0.05	4.926E-02
pH max 1	7.54	0.06	7.37	7.67	7.56	0.07	7.44	7.70	-0.01	-0.04	0.01	4.173E-01
pH max 3	7.50	0.04	7.41	7.60	7.50	0.04	7.41	7.59	0.00	-0.01	0.02	6.255E-01
pH max 5	7.51	0.03	7.43	7.59	7.49	0.06	7.35	7.62	0.02	0.00	0.04	5.348E-02
pH max 10	7.51	0.05	7.43	7.64	7.49	0.06	7.36	7.62	0.02	0.00	0.05	5.561E-02
HCO ₃ ⁻ av 1	30.5	4.7	19.3	42.0	30.4	4.6	20.0	40.0	0.1	-1.5	1.8	9.894E-01
HCO ₃ ⁻ av 3	31.9	3.9	23.9	44.1	30.8	3.6	21.6	37.7	1.1	-0.2	2.5	1.304E-01
HCO ₃ ⁻ av 5	31.9	3.8	25.4	43.3	30.4	5.0	20.6	42.8	1.5	-0.2	3.2	6.974E-02
HCO ₃ ⁻ av 10	31.7	3.7	22.3	40.6	29.3	5.0	18.0	39.1	2.3	0.6	4.1	5.374E-03
HCO ₃ ⁻ min 1	27.0	4.7	15.1	38.7	26.7	4.6	15.6	35.7	0.3	-1.3	2.0	7.829E-01
HCO ₃ ⁻ min 3	29.6	3.8	21.4	40.4	28.7	3.6	20.3	35.8	0.9	-0.4	2.3	2.160E-01
HCO ₃ ⁻ min 5	29.4	3.9	20.2	39.9	28.3	4.8	19.7	41.6	1.1	-0.5	2.7	2.389E-01
HCO ₃ ⁻ min 10	29.3	3.8	20.9	39.5	26.5	5.3	13.5	37.3	2.7	0.9	4.5	2.737E-03
HCO ₃ ⁻ max 1	33.7	4.8	23.4	44.5	33.7	5.2	22.2	44.7	0.0	-1.8	1.9	8.737E-01
HCO ₃ ⁻ max 3	34.0	4.1	25.3	47.0	32.9	3.8	23.2	40.7	1.1	-0.3	2.5	1.408E-01
HCO ₃ ⁻ max 5	34.3	4.0	26.7	46.4	32.7	5.1	22.4	46.3	1.6	-0.1	3.3	4.987E-02
HCO ₃ ⁻ max 10	33.9	3.7	25.7	42.3	31.5	5.2	22.6	42.7	2.4	0.6	4.2	4.460E-03
BE av 1	6.2	4.5	-4.3	16.9	6.1	4.7	-3.9	15.3	0.1	-1.6	1.8	9.468E-01
BE av 3	7.2	3.7	-0.1	17.9	6.1	3.5	-2.9	12.7	1.1	-0.3	2.4	1.540E-01
BE av 5	7.2	3.5	1.8	18.0	5.6	4.8	-3.8	17.5	1.7	0.1	3.3	4.649E-02
BE av 10	6.9	3.5	-1.6	14.7	4.5	5.1	-6.9	14.5	2.4	0.6	4.1	7.052E-03
BE min 1	3.1	4.7	-8.8	13.5	2.3	4.6	-12.2	11.1	0.8	-0.9	2.4	4.235E-01
BE min 3	5.1	3.7	-3.0	14.8	4.1	3.4	-4.0	10.5	1.0	-0.2	2.3	1.355E-01
BE min 5	4.9	3.6	-3.8	15.0	3.5	4.7	-5.4	16.8	1.5	-0.1	3.1	9.309E-02
BE min 10	4.6	3.6	-3.4	13.4	1.9	5.4	-12.2	12.9	2.7	0.8	4.6	4.062E-03
BE max 1	8.6	4.6	0.2	19.8	9.0	5.3	-2.5	19.1	-0.3	-2.2	1.5	7.094E-01
BE max 3	9.0	3.8	1.0	20.3	7.9	3.8	-2.1	15.2	1.1	-0.3	2.5	1.650E-01
BE max 5	9.2	3.8	2.7	20.8	7.5	5.0	-2.9	19.7	1.7	0.1	3.4	3.204E-02
BE max 10	8.8	3.7	-0.2	16.8	6.6	5.1	-2.3	18.1	2.2	0.5	4.0	7.695E-03
Cl ⁻ av 1	107.9	5.2	96.5	121.8	107.4	5.1	94.8	122.6	0.6	-1.3	2.4	5.144E-01
Cl ⁻ av 3	108.7	5.6	88.1	120.3	109.5	6.2	95.9	123.7	-0.8	-3.0	1.4	4.989E-01
Cl ⁻ av 5	107.0	6.0	86.8	119.8	108.8	7.7	91.4	131.2	-1.8	-4.4	0.8	2.774E-01
Cl ⁻ av 10	106.0	5.8	91.3	120.2	109.1	7.0	94.1	125.1	-3.2	-5.7	-0.6	2.923E-02
Cl ⁻ min 1	104.8	5.4	94.0	119.0	104.1	5.8	91.0	120.0	0.7	-1.4	2.7	5.040E-01
Cl ⁻ min 3	106.3	5.6	85.0	118.0	107.0	6.2	94.0	122.0	-0.8	-2.9	1.4	7.794E-01
Cl ⁻ min 5	104.1	6.2	84.0	117.0	106.4	7.8	89.0	129.0	-2.4	-5.0	0.3	2.053E-01
Cl ⁻ min 10	103.4	5.8	90.0	119.0	106.8	6.9	91.0	121.0	-3.4	-5.9	-0.9	1.179E-02
Cl ⁻ max 1	111.5	5.4	99.0	126.0	111.6	4.6	100.0	126.0	-0.1	-1.9	1.6	8.543E-01
Cl ⁻ max 3	111.6	5.5	94.0	123.0	112.2	6.2	99.0	126.0	-0.6	-2.8	1.6	6.848E-01
Cl ⁻ max 5	110.4	6.0	91.0	123.0	112.0	7.5	96.0	132.0	-1.6	-4.1	1.0	3.708E-01
Cl ⁻ max 10	108.7	6.2	93.0	123.0	112.0	6.8	96.0	128.0	-3.2	-5.8	-0.7	2.548E-02
paO ₂ av 1	77.8	8.6	56.5	97.2	76.4	11.6	57.9	113.1	1.3	-2.5	5.2	1.183E-01

paO ₂ av 3	77.0	8.1	59.9	99.9	73.3	8.6	55.2	102.2	3.7	0.6	6.7	9.342E-03
paO ₂ av 5	76.8	7.8	64.1	101.0	74.6	9.3	51.1	99.1	2.2	-1.0	5.4	2.106E-01
paO ₂ av 10	78.0	7.5	65.4	100.9	74.2	7.9	59.3	102.1	3.8	0.8	6.8	1.310E-02
paO ₂ min 1	60.5	10.1	13.3	78.9	58.6	10.5	37.8	97.0	1.9	-1.8	5.7	5.832E-02
paO ₂ min 3	65.8	7.8	41.2	89.0	63.0	5.8	50.1	81.6	2.9	0.5	5.3	1.478E-02
paO ₂ min 5	66.2	6.9	47.7	79.6	62.1	8.6	37.3	84.8	4.0	1.1	7.0	2.141E-03
paO ₂ min 10	66.0	8.9	33.1	85.4	61.8	8.0	37.0	73.7	4.2	1.0	7.4	1.017E-02
paO ₂ max 1	101.3	21.1	66.0	167.0	100.7	26.8	64.6	182.0	0.7	-8.3	9.7	3.918E-01
paO ₂ max 3	89.9	13.7	62.5	133.0	88.7	18.0	62.2	151.0	1.2	-4.8	7.2	3.271E-01
paO ₂ max 5	89.2	13.9	69.2	140.0	89.6	18.9	55.1	136.0	-0.3	-6.6	6.0	7.573E-01
paO ₂ max 10	92.4	15.0	70.7	137.0	91.2	16.8	65.4	130.0	1.2	-5.0	7.4	5.292E-01
paCO ₂ av 1	43.1	6.4	30.9	61.3	42.9	5.5	30.8	53.3	0.2	-1.9	2.3	7.980E-01
paCO ₂ av 3	46.0	5.7	35.1	63.1	44.9	4.7	35.7	54.5	1.1	-0.8	2.9	4.788E-01
paCO ₂ av 5	45.5	5.2	34.9	59.1	46.2	5.2	35.7	55.9	-0.7	-2.5	1.2	4.297E-01
paCO ₂ av 10	46.2	4.7	34.9	60.4	44.8	4.9	32.8	54.6	1.4	-0.5	3.2	2.934E-01
paCO ₂ min 1	35.5	6.9	20.5	56.1	36.4	6.2	24.6	50.2	-0.9	-3.2	1.5	2.629E-01
paCO ₂ min 3	41.9	5.5	31.8	59.1	41.0	4.7	31.5	50.6	0.8	-1.0	2.7	4.239E-01
paCO ₂ min 5	41.5	5.6	30.6	55.0	41.9	5.5	31.5	54.1	-0.4	-2.4	1.6	7.238E-01
paCO ₂ min 10	42.0	5.3	30.2	59.2	40.9	4.5	29.1	52.1	1.1	-0.7	2.9	3.756E-01
paCO ₂ max 1	50.8	9.8	33.5	97.4	49.0	6.4	35.1	61.9	1.8	-1.1	4.6	7.551E-01
paCO ₂ max 3	50.2	6.8	37.0	70.8	48.9	5.8	37.6	60.9	1.4	-0.9	3.6	4.056E-01
paCO ₂ max 5	49.6	6.1	36.4	66.7	50.2	6.5	36.8	63.9	-0.5	-2.8	1.8	5.871E-01
paCO ₂ max 10	50.7	5.5	39.1	66.8	48.6	6.0	36.5	60.4	2.1	-0.1	4.3	1.138E-01
Hb av 1	10.2	1.5	7.8	14.4	9.8	1.6	6.5	13.8	0.4	-0.1	1.0	1.466E-01
Hb av 3	9.7	1.3	7.7	14.3	9.5	1.0	8.0	11.6	0.1	-0.3	0.5	5.669E-01
Hb av 5	9.9	1.3	7.8	14.3	9.4	1.1	7.7	13.0	0.4	0.0	0.9	7.487E-02
Hb av 10	9.4	1.0	8.0	12.6	9.0	0.6	8.0	9.8	0.4	0.1	0.7	6.652E-02
Hb min 1	9.4	1.5	6.4	13.5	8.7	1.6	5.7	12.7	0.7	0.1	1.2	3.017E-02
Hb min 3	9.0	1.2	6.7	13.6	9.0	1.0	7.6	11.1	-0.1	-0.5	0.3	5.817E-01
Hb min 5	9.3	1.2	7.2	14.0	8.8	1.1	7.1	12.4	0.5	0.0	0.9	4.610E-02
Hb min 10	8.7	1.1	6.6	12.0	8.3	0.7	5.4	9.5	0.4	0.1	0.7	1.032E-01
Hb max 1	11.3	1.8	8.3	16.5	11.1	1.8	8.5	15.3	0.2	-0.4	0.9	4.957E-01
Hb max 3	10.4	1.9	8.0	19.2	10.1	1.1	8.3	12.6	0.3	-0.2	0.9	5.886E-01
Hb max 5	10.5	1.5	8.2	14.7	10.1	1.3	8.2	13.4	0.4	-0.1	0.9	1.283E-01
Hb max 10	10.1	1.1	8.5	13.0	9.6	0.7	8.3	10.8	0.6	0.2	0.9	7.325E-03
Lactate av 1	13.9	5.0	6.8	32.1	14.3	5.2	6.8	29.2	-0.4	-2.2	1.5	7.998E-01
Lactate av 3	10.5	3.2	5.0	21.6	11.4	4.0	4.8	24.2	-0.9	-2.3	0.5	1.758E-01
Lactate av 5	10.5	3.5	5.4	19.2	10.4	4.0	3.7	26.5	0.1	-1.2	1.5	8.506E-01
Lactate av 10	10.7	4.2	2.7	19.7	11.7	7.9	3.7	45.6	-0.9	-3.5	1.7	8.482E-01
Lactate max 1	19.8	7.7	8.0	41.0	21.5	9.1	10.0	49.0	-1.7	-4.8	1.4	4.005E-01
Lactate max 3	13.7	4.7	6.0	29.0	14.6	5.1	7.0	28.0	-0.9	-2.7	0.9	2.792E-01
Lactate max 5	14.0	5.0	7.0	28.0	13.4	5.4	5.0	32.0	0.6	-1.3	2.5	5.590E-01
Lactate max 10	14.6	6.3	3.0	36.0	16.0	12.5	5.0	71.0	-1.4	-5.5	2.7	7.174E-01

3.4.2 Labor

In Bezug auf das Outcome der Patienten zeigten weder die Minima der glomerulären Filtrationsrate (GFR) noch die Maxima des Kreatinins, der LDH, der Leukozyten, der Lymphozyten, des Ferritins oder der D-Dimere einen statistisch signifikanten Einfluss. In allen Erhebungszeiträumen dagegen zeigten das Maximum des Troponins (Tag 1 $p = 0,004$, Tag 3 $p = 0,021$, Tag 5 $p < 0,001$, Tag 10 $p = 0,004$), des Procalcitonins (Tag 1 $p = 0,015$, Tag 3 $p = 0,001$, Tag 5 $p = 0,001$, Tag 10 $p = 0,003$) und der Mittelwert der Thrombozyten (Tag 1 $p = 0,003$, Tag 3 $p = 0,002$, Tag 5 $p = 0,001$, Tag 10 $p = 0,002$) einen p-Wert von $< 0,05$. Während dabei höhere Troponin- und Procalcitonin-Werte den Patienten einen Nachteil brachten, profitierte man bei den Thrombozyten von einer erhöhten Anzahl. Außerdem profitierten die Patienten

signifikant von niedrigeren Maxima des C-reaktiven Proteins (Tag 3 $p = 0,023$, Tag 5 $p = 0,005$) und Interleukins 6 (Tag 3 $p = 0,033$, Tag 5 $p = 0,047$) an Tag 3 und 5. Die Maxima von AST ($p = 0,002$) und ALT ($p = 0,046$) zeigten an Tag 10 einen statistisch signifikanten Unterschied zwischen Überlebenden und Verstorbenen, wobei die Werte im Durchschnitt bei den Überlebenden deutlich niedriger waren. Für Harnstoff (Maximum) zeigte sich dieser Unterschied neben Tag 10 ($p = 0,046$) auch an Tag 1 ($p = 0,008$). Auch hier traten höhere Werte vor allem bei den Nicht-Überlebenden auf. Unter den untersuchten Patienten hatten diejenigen mit einem niedrigeren Mittelwert der International Normalized Ratio (INR) an Tag 1 ($p = 0,018$) einen signifikanten Überlebensvorteil.

Tabelle 5: Analyse Verlauf Labor

	Survivors				Non-survivors				95%-CI of MD			p
	mean	SD	min	max	mean	SD	min	max	mean	min	max	
Trop max 1	48.4	81.0	5.6	614.0	69.1	67.7	9.4	274.0	-20.7	-48.1	6.6	3.936E-03
Trop max 3	20.6	19.3	4.8	102.0	35.7	37.5	8.9	174.0	-15.1	-32.9	2.6	2.093E-02
Trop max 5	28.3	60.6	4.3	466.0	51.2	70.0	4.5	424.0	-22.8	-50.4	4.7	2.664E-04
Trop max 10	28.2	24.7	5.7	115.0	76.3	153.1	4.5	940.0	-48.2	-99.6	3.3	3.532E-03
GFR min 1	84.5	30.6	12.0	140.0	76.3	34.8	14.0	126.0	8.2	-3.9	20.3	2.639E-01
GFR min 3	89.8	29.9	16.0	149.0	83.6	30.8	18.0	127.0	6.3	-4.9	17.4	3.125E-01
GFR min 5	90.3	29.8	17.0	149.0	86.3	29.8	21.0	130.0	4.1	-6.8	14.9	5.067E-01
GFR min 10	98.7	27.1	26.0	153.0	91.4	29.4	31.0	140.0	7.3	-3.7	18.3	2.547E-01
Crea max 1	1.1	0.7	0.3	4.0	1.3	0.9	0.3	4.7	-0.2	-0.5	0.1	5.366E-01
Crea max 3	1.0	0.6	0.4	3.6	1.1	0.6	0.4	2.8	-0.1	-0.3	0.2	6.285E-01
Crea max 5	1.0	0.6	0.4	3.0	1.0	0.6	0.4	3.2	0.0	-0.3	0.2	8.122E-01
Crea max 10	0.8	0.4	0.3	3.0	0.9	0.5	0.3	2.7	-0.1	-0.3	0.1	7.853E-01
Urea max 1	62.0	36.8	20.0	263.0	77.1	36.3	12.0	162.0	-15.0	-28.2	-1.8	7.666E-03
Urea max 3	70.7	36.2	27.0	209.0	78.6	42.2	14.0	184.0	-7.9	-22.6	6.7	4.249E-01
Urea max 5	77.7	37.4	20.0	204.0	84.0	40.7	23.0	209.0	-6.3	-20.6	8.1	3.650E-01
Urea max 10	79.3	47.1	26.0	238.0	88.3	45.5	37.0	262.0	-9.1	-26.8	8.6	4.599E-02
AST max 1	92.3	132.4	22.0	917.0	83.0	111.8	24.0	802.0	9.3	-34.2	52.9	9.457E-01
AST max 3	70.9	49.9	20.0	336.0	71.8	38.4	21.0	192.0	-0.9	-16.8	14.9	4.771E-01
AST max 5	70.4	57.5	23.0	402.0	88.1	65.6	24.0	291.0	-17.7	-40.7	5.2	1.528E-01
AST max 10	63.8	59.0	13.0	314.0	398.4	193.9	17.0	1280.9	-331.7	-928.6	265.3	1.829E-03
ALT max 1	74.1	112.2	12.0	978.0	72.2	93.0	10.0	622.0	1.9	-34.7	38.5	7.398E-01
ALT max 3	68.7	72.7	15.0	586.0	77.0	87.9	11.0	555.0	-8.3	-38.5	21.9	9.375E-01
ALT max 5	87.5	67.2	19.0	302.0	95.3	73.7	9.0	266.0	-7.8	-34.0	18.4	7.237E-01
ALT max 10	87.4	66.7	16.0	360.0	271.3	89.3	19.0	595.2	-183.9	-460.8	92.9	4.571E-02
LDH max 1	508	248	202	1255	462	197	223	1166	47	-32	125	4.670E-01
LDH max 3	426	157	220	997	417	145	188	928	9	-46	64	9.266E-01
LDH max 5	419	136	191	747	442	185	211	1077	-23	-85	39	7.144E-01
LDH max 10	411	152	158	957	782	222.9	236	1497.3	-372	-1058	315	7.041E-01
CRP max 1	195.9	125.3	6.3	547.0	209.6	102.4	0.6	473.0	-13.7	-53.9	26.6	3.103E-01
CRP max 3	109.1	89.8	1.1	388.0	137.8	85.4	0.6	459.0	-28.7	-60.5	3.0	2.338E-02
CRP max 5	73.6	79.1	0.6	339.0	114.6	95.5	0.6	319.0	-41.0	-74.1	-8.0	4.630E-03
CRP max 10	68.7	86.2	0.6	443.0	100.8	111.9	2.9	536.0	-32.2	-71.8	7.5	6.016E-02
PCT max 1	1.3	2.3	0.1	13.1	2.9	5.8	0.1	34.2	-1.6	-3.4	0.1	1.491E-02
PCT max 3	0.7	1.4	0.1	8.7	1.3	2.1	0.1	12.6	-0.5	-1.2	0.2	1.092E-03
PCT max 5	0.4	0.5	0.1	2.9	0.7	0.7	0.1	2.5	-0.4	-0.6	-0.1	1.281E-03
PCT max 10	0.3	0.5	0.1	3.4	1.1	2.6	0.1	14.2	-0.8	-1.6	0.0	3.448E-03
WBC max 1	15.0	8.3	2.9	47.1	14.8	7.9	4.3	50.0	0.2	-2.7	3.1	9.198E-01
WBC max 3	11.2	4.6	4.2	27.1	11.2	5.5	4.4	28.6	0.0	-1.9	1.9	7.455E-01
WBC max 5	13.5	6.9	3.5	56.3	12.4	5.9	5.2	29.6	1.1	-1.2	3.4	2.017E-01
WBC max 10	11.5	4.8	3.8	29.9	11.1	5.7	4.0	30.0	0.4	-1.7	2.5	2.672E-01
Ferritin max 1	1933	1711	198	10210	1857	1228	442	4886	76	-506	659	5.778E-01
Ferritin max 3	1520	1094	240	5396	1582	1054	297	4766	-62	-555	430	5.871E-01
Ferritin max 5	1379	1106	67	5318	1953	1534	385	6687	-574	-1279	131	7.538E-02
Ferritin max 10	1528	2921	192	19268	2153	2664	295	13382	-625	-1969	719	8.752E-02
Lymphos max 1	1.1	0.6	0.2	4.4	1.1	0.7	0.3	3.1	0.0	-0.3	0.2	6.439E-01

Lymphos max 3	1.2	0.5	0.3	2.7	1.1	0.6	0.3	2.7	0.1	-0.1	0.3	2.026E-01
Lymphos max 5	1.5	0.7	0.3	3.0	1.3	0.8	0.3	4.3	0.1	-0.1	0.4	1.128E-01
Lymphos max 10	1.3	0.6	0.3	2.8	1.4	0.8	0.3	3.7	0.0	-0.3	0.2	6.119E-01
IL6 max 1	514	983	5	5545	680	1447	22	8140	-166.6	-636.3	303.1	1.978E-01
IL6 max 3	133	271	3	1391	205	333	3	1475	-72.4	-220.4	75.5	3.263E-02
IL6 max 5	114	222	3	1094	237	468	3	2358	-122.6	-273.4	28.2	4.660E-02
IL6 max 10	116	368	3	2625	120	213	3	970	-4.0	-115.0	107.0	5.493E-02
INR av 1	1.1	0.2	0.9	2.1	1.2	0.2	1.0	1.5	-0.1	-0.1	0.0	1.822E-02
INR av 3	1.2	0.2	0.9	2.0	1.2	0.2	0.9	1.9	0.0	-0.1	0.0	1.641E-01
INR av 5	1.2	0.2	0.9	1.9	1.2	0.2	0.9	2.0	0.0	-0.1	0.0	1.938E-01
INR av 10	1.3	0.3	0.9	2.3	1.3	0.3	1.0	2.4	0.0	-0.2	0.1	4.945E-01
D-Dim. max 1	9.5	10.7	0.5	35.0	10.6	11.2	0.8	35.0	-1.1	-5.1	3.0	6.070E-01
D-Dim. max 3	11.6	10.9	0.5	35.0	9.6	8.8	0.5	35.0	2.0	-1.5	5.5	5.867E-01
D-Dim. max 5	14.0	11.5	0.7	35.0	14.7	11.9	0.8	35.0	-0.6	-4.9	3.7	8.065E-01
D-Dim. max 10	23.9	11.6	2.4	35.0	21.3	11.0	2.5	35.0	2.6	-1.8	6.9	2.488E-01
Platelets av 1	299.6	117.7	99.0	702.0	240.0	121.1	53.0	575.0	59.6	16.3	103.0	2.685E-03
Platelets av 3	260.6	90.7	72.0	523.0	204.8	97.4	56.0	438.0	55.8	21.2	90.5	1.992E-03
Platelets av 5	251.0	97.7	72.0	506.0	189.9	82.4	59.0	381.0	61.1	29.0	93.2	1.057E-03
Platelets av 10	199.2	88.0	53.0	463.0	147.1	57.9	47.0	242.0	52.1	25.0	79.2	1.636E-03

3.4.3 Kreislauf

Im Hinblick auf die kreislaufunterstützenden Medikamente Norepinephrin, Epinephrin und Vasopressin zeigte sich lediglich bei niedrigeren Maxima der Laufrate von Norepinephrin an Tag 3 ein Überlebensvorteil (Überlebende $0,2 \pm 0,2$ mg/h vs. Verstorbene $0,3 \pm 0,3$ mg/h, $p = 0,025$). Als statistisch signifikant zeigten sich die Mittelwerte ($p = 0,046$) und Maxima ($p = 0,032$) des mittleren arteriellen Blutdrucks (MAP) an Tag 5 sowie die Minima an Tag 3 ($p = 0,007$) und 10 ($p = 0,012$). Dabei lagen die jeweiligen Mittelwerte des MAP in der Gruppe der Überlebenden immer höher als in der Gruppe der Nicht-Überlebenden. Die Herzfrequenz zeigte zu keinem Zeitpunkt einen signifikanten Einfluss auf das Überleben der Patienten. Der Pumpenfluss der ECMO-Maschine erwies sich an Tag 5 und 10 jeweils hinsichtlich Durchschnitt (Tag 5 $p = 0,007$, Tag 10 $p < 0,001$), Minimum (Tag 5 $p = 0,005$, Tag 10 $p < 0,001$) und Maximum (Tag 5 $p = 0,013$, Tag 10 $p < 0,001$) als statistisch signifikant. Dabei hatten die Patienten bessere Chancen zu überleben, wenn nur eine geringere Flussrate von Nöten war. Auch niedrige Mittelwerte (Tag 5 $p = 0,028$, Tag 10 $p < 0,001$), Minima (Tag 5 $p = 0,034$, Tag 10 $p = 0,001$) und Maxima (Tag 5 $p = 0,044$, Tag 10 $p < 0,001$) der Sweep-Gas-Flussrate an Tag 5 und 10 zeigten einen statistisch signifikanten positiven Einfluss auf das Outcome der Patienten. Dies gilt ebenso für das Minimum der Sweep-Gas-Flussrate an Tag 3 ($p = 0,047$).

Tabelle 6: Analyse Verlauf Kreislauf

	Survivors				Non-survivors				95%-CI of MD			p
	mean	SD	min	max	mean	SD	min	max	mean	min	max	
Norepi av 1	0.3	0.3	0.0	1.4	0.3	0.3	0.0	0.9	0.0	-0.1	0.1	6.661E-01
Norepi av 3	0.1	0.2	0.0	0.7	0.1	0.1	0.0	0.6	0.0	-0.1	0.0	1.140E-01
Norepi av 5	0.1	0.2	0.0	1.3	0.2	0.3	0.0	1.4	-0.1	-0.1	0.0	2.292E-01
Norepi av 10	0.1	0.2	0.0	1.1	0.3	0.5	0.0	2.9	-0.1	-0.3	0.0	2.869E-01
Norepi max 1	0.7	1.0	0.0	7.6	0.6	0.5	0.0	2.8	0.1	-0.2	0.4	7.840E-01
Norepi max 3	0.2	0.2	0.0	1.0	0.3	0.3	0.0	1.3	-0.1	-0.2	0.0	2.487E-02
Norepi max 5	0.2	0.3	0.0	1.5	0.3	0.4	0.0	1.7	-0.1	-0.2	0.0	1.465E-01
Norepi max 10	0.2	0.3	0.0	1.5	0.5	0.8	0.0	4.0	-0.2	-0.5	0.0	2.633E-01
MAP av 1	77.9	7.1	65.1	109.2	77.9	6.1	68.1	98.3	0.0	-2.4	2.3	9.894E-01
MAP av 3	81.0	8.8	68.7	114.2	78.4	8.0	64.9	107.4	2.6	-0.4	5.6	6.490E-02
MAP av 5	78.9	7.7	66.6	103.6	76.1	6.0	67.5	92.1	2.8	0.4	5.2	4.622E-02
MAP av 10	78.3	7.6	65.6	95.0	75.8	7.4	57.5	93.2	2.4	-0.4	5.3	1.811E-01
MAP min 1	61.4	7.8	36.0	89.0	61.8	6.2	50.0	74.0	-0.4	-2.9	2.0	8.127E-01
MAP min 3	65.4	7.3	50.0	91.0	62.1	8.9	49.0	97.0	3.3	0.3	6.3	7.448E-03
MAP min 5	62.8	7.1	45.0	83.0	61.6	6.7	44.0	77.0	1.2	-1.3	3.7	5.763E-01
MAP min 10	63.6	7.8	34.0	80.0	60.2	7.4	45.0	80.0	3.4	0.5	6.3	1.156E-02
MAP max 1	103.5	14.9	76.0	144.0	105.2	15.2	81.0	139.0	-1.7	-7.1	3.7	6.647E-01
MAP max 3	100.8	14.4	57.0	144.0	98.1	13.6	75.0	138.0	2.7	-2.3	7.8	2.416E-01
MAP max 5	99.5	13.2	75.0	134.0	94.5	10.9	78.0	130.0	5.0	0.7	9.3	3.197E-02
MAP max 10	99.6	14.5	79.0	161.0	95.5	14.5	70.0	143.0	4.1	-1.4	9.3	1.184E-01
HR av 1	76.4	13.6	48.5	110.2	81.4	16.6	55.2	127.3	-5.1	-10.7	0.6	1.108E-01
HR av 3	72.9	14.5	43.4	113.9	76.0	15.8	48.0	114.5	-3.1	-8.7	2.5	2.763E-01
HR av 5	72.8	14.3	41.9	111.5	75.8	16.9	47.4	117.0	-2.9	-8.8	2.9	4.168E-01
HR av 10	78.1	13.6	42.6	108.1	77.7	15.1	49.6	107.3	0.4	-5.2	6.0	7.614E-01
HR min 1	65.5	12.3	43.0	98.0	69.0	13.8	45.0	99.0	-3.5	-8.3	1.3	1.657E-01
HR min 3	63.8	13.4	39.0	104.0	68.6	14.4	43.0	97.0	-4.8	-9.9	0.3	6.624E-02
HR min 5	64.4	14.1	36.0	109.0	67.4	15.2	40.0	96.0	-3.0	-8.4	2.4	3.209E-01
HR min 10	68.8	13.8	39.0	102.0	69.6	14.2	44.0	100.0	-0.8	-6.2	4.6	8.594E-01
HR max 1	95.2	20.5	52.0	169.0	100.8	20.2	65.0	155.0	-5.6	-13.0	1.7	1.247E-01
HR max 3	87.6	19.2	48.0	139.0	88.7	19.5	55.0	129.0	-1.1	-8.1	6.0	6.655E-01
HR max 5	88.4	18.8	46.0	145.0	89.0	21.6	54.0	162.0	-0.6	-8.1	6.9	9.578E-01
HR max 10	95.8	18.4	51.0	138.0	92.2	22.6	59.0	197.0	3.6	-4.5	11.7	1.412E-01
flow av 1	3.3	0.5	2.2	4.3	3.3	0.5	2.0	4.5	0.0	-0.2	0.1	6.525E-01
flow av 3	3.3	0.6	2.2	4.8	3.4	0.6	1.9	4.8	-0.1	-0.4	0.1	2.070E-01
flow av 5	3.0	0.7	1.4	4.7	3.4	0.7	1.3	4.8	-0.3	-0.6	-0.1	7.080E-03
flow av 10	2.8	0.8	1.1	4.5	3.4	0.8	2.0	5.5	-0.7	-1.0	-0.3	2.504E-04
flow min 1	3.0	0.5	1.8	4.0	3.0	0.6	1.3	4.4	0.0	-0.2	0.2	7.403E-01
flow min 3	3.0	0.7	1.6	4.4	3.1	0.7	1.2	4.5	-0.1	-0.4	0.1	2.997E-01
flow min 5	2.7	0.8	0.8	4.6	3.1	0.7	1.2	4.6	-0.4	-0.6	-0.1	4.645E-03
flow min 10	2.5	0.9	0.3	3.9	3.2	0.9	1.3	5.3	-0.7	-1.1	-0.4	1.001E-04
flow max 1	3.5	0.5	2.4	4.5	3.6	0.6	2.1	5.0	-0.1	-0.3	0.1	2.787E-01
flow max 3	3.4	0.7	2.4	5.2	3.6	0.6	1.9	5.1	-0.1	-0.4	0.1	1.938E-01
flow max 5	3.2	0.7	1.6	5.0	3.5	0.7	1.4	5.1	-0.3	-0.6	0.0	1.291E-02
flow max 10	3.0	0.8	1.2	4.7	3.6	0.8	2.0	5.7	-0.6	-0.9	-0.3	6.533E-04
sweep av 1	4.4	1.4	2.1	10.0	4.2	1.3	1.8	7.8	0.2	-0.3	0.6	5.906E-01
sweep av 3	5.0	1.6	2.0	11.3	5.4	1.7	1.8	8.5	-0.4	-1.0	0.2	1.282E-01
sweep av 5	5.1	2.1	2.0	12.0	5.8	2.1	0.9	12.0	-0.7	-1.4	0.1	2.817E-02
sweep av 10	5.0	2.3	0.8	12.0	6.7	2.5	2.0	11.0	-1.7	-2.6	-0.8	4.299E-04
sweep min 1	3.8	1.4	2.0	10.0	3.6	1.3	1.0	7.0	0.1	-0.4	0.6	6.650E-01
sweep min 3	4.7	1.7	1.5	11.0	5.2	1.7	1.5	8.0	-0.5	-1.1	0.1	4.664E-02
sweep min 5	4.9	2.2	0.0	12.0	5.6	2.1	0.0	12.0	-0.7	-1.5	0.1	3.376E-02
sweep min 10	4.7	2.5	0.0	12.0	6.3	2.4	2.0	10.0	-1.6	-2.6	-0.7	1.048E-03
sweep max 1	5.3	1.5	3.0	10.0	5.2	1.6	2.0	10.0	0.1	-0.5	0.7	6.552E-01
sweep max 3	5.4	1.8	2.0	12.0	5.7	1.8	2.0	9.0	-0.3	-1.0	0.3	2.193E-01
sweep max 5	5.5	2.1	2.0	12.0	6.1	2.1	1.0	12.0	-0.6	-1.4	0.1	4.435E-02
sweep max 10	5.4	2.3	1.0	12.0	7.1	2.7	2.0	12.0	-1.7	-2.7	-0.7	8.353E-04

3.4.4 Beatmung

Die p-Werte der Mittelwerte (Tag 5 $p = 0,008$, Tag 10 $p < 0,001$), Minima (Tag 5 $p = 0,008$, Tag 10 $p < 0,001$) und Maxima (Tag 5 $p = 0,012$, Tag 10 $p = 0,035$) der inspiratorischen Sauerstofffraktion sind an Tag 5 und 10 alle $< 0,05$ und damit statistisch signifikant. Die Mittelwerte der erhobenen Daten lagen dabei in der Gruppe der Überlebenden deutlich unter denen der Verstorbenen. Der Durchschnitt des Horovitz-Index an Tag 3 ($p = 0,038$), 5 ($p = 0,016$) und 10 ($p < 0,001$) war in der Gruppe der Verstorbenen niedriger als bei den Überlebenden. Der Unterschied zwischen den beiden Gruppen zeigte sich auch beim Minimum des Horovitz-Index an Tag 1 ($p = 0,041$), 5 ($p = 0,009$) und 10 ($p = 0,009$) sowie beim Maximum an Tag 5 ($p = 0,035$) und 10 ($p = 0,003$) als statistisch signifikant. An Tag 5 und 10 lag der Mittelwert des Atemminutenvolumens (RMV, Tag 5 $p = 0,047$, Tag 10 $p < 0,001$) und Tidalvolumens (VT, Tag 5 $p = 0,003$, Tag 10 $p < 0,001$) bei den Überlebenden statistisch signifikant über dem der Verstorbenen. Für den positiven endexpiratorischen Druck (PEEP) und den Spitzenbeatmungsdruck (p_{peak}) ließ sich allerdings kein Einfluss auf das Outcome der Patienten nachweisen.

Tabelle 7: Analyse Verlauf Beatmung

	Survivors				Non-survivors				95%-CI of MD			p
	mean	SD	min	max	mean	SD	min	max	mean	min	max	
FiO ₂ av 1	60.4	14.0	36.2	96.9	64.5	15.9	32.6	98.3	-4.1	-9.6	1.4	8.680E-02
FiO ₂ av 3	56.1	15.3	33.7	98.8	61.3	18.5	35.1	100.0	-5.2	-11.6	1.2	1.681E-01
FiO ₂ av 5	53.5	15.8	32.1	97.4	61.6	17.9	37.1	100.0	-8.1	-14.4	-1.9	8.359E-03
FiO ₂ av 10	50.5	15.5	30.7	100.0	60.7	18.0	35.0	100.0	-10.2	-16.8	-3.6	9.882E-04
FiO ₂ min 1	51.5	13.6	30.0	98.0	54.0	14.4	29.9	85.0	-2.5	-7.6	2.6	3.138E-01
FiO ₂ min 3	49.8	13.3	29.0	90.0	54.6	17.2	30.0	100.0	-4.7	-10.5	1.1	1.306E-01
FiO ₂ min 5	47.7	13.2	30.0	90.0	55.8	17.4	29.4	100.0	-8.1	-14.0	-2.3	8.308E-03
FiO ₂ min 10	45.3	14.1	30.0	100.0	55.6	18.3	35.0	100.0	-10.4	-16.9	-3.8	2.240E-04
FiO ₂ max 1	81.8	19.6	40.0	100.0	86.8	17.6	41.0	100.0	-5.0	-11.6	1.6	1.283E-01
FiO ₂ max 3	69.6	22.0	35.0	100.0	70.3	22.9	36.0	100.0	-0.7	-8.9	7.5	7.142E-01
FiO ₂ max 5	67.1	22.9	35.0	100.0	77.2	21.7	40.0	100.0	-10.1	-18.2	-2.1	1.190E-02
FiO ₂ max 10	65.7	23.1	35.0	100.0	74.6	23.7	36.0	100.0	-9.0	-18.0	0.1	3.541E-02
HV av 1	138.7	40.4	62.3	243.8	129.7	49.3	67.8	301.5	9.0	-7.7	25.7	7.075E-02
HV av 3	149.6	44.7	62.8	262.4	132.1	42.6	60.7	229.8	17.5	1.7	33.3	3.755E-02
HV av 5	156.4	47.9	71.0	280.8	135.7	49.4	51.0	277.7	20.7	2.9	38.5	1.640E-02
HV av 10	168.5	47.5	66.0	307.2	135.5	41.8	59.2	220.5	33.0	16.1	50.0	2.570E-04
HV min 1	102.6	35.1	28.0	193.0	99.0	56.7	42.0	332.0	3.6	-14.5	21.7	4.147E-02
HV min 3	124.5	39.1	42.0	236.0	110.8	37.2	53.0	193.0	13.7	-0.1	27.5	6.062E-02
HV min 5	129.5	42.2	53.0	237.0	109.9	39.6	47.0	210.0	19.5	4.8	34.3	8.542E-03
HV min 10	135.3	47.7	58.0	281.0	111.5	36.9	46.0	198.0	23.8	7.9	39.7	9.383E-03
HV max 1	176.7	54.6	82.0	337.0	162.6	56.7	89.0	328.0	14.2	-6.0	34.4	1.291E-01
HV max 3	177.0	53.9	76.0	327.0	160.1	55.8	64.0	316.0	16.8	-3.2	36.9	8.117E-02
HV max 5	182.7	58.1	81.0	346.0	161.7	62.5	55.0	338.0	21.0	-1.2	43.2	3.476E-02
HV max 10	198.8	57.6	75.0	377.0	166.5	56.0	69.0	288.0	32.2	10.4	54.0	3.350E-03
PEEP av 1	14.4	2.3	5.6	19.7	14.1	2.6	5.1	19.6	0.4	-0.6	1.3	6.334E-01
PEEP av 3	13.9	2.8	6.8	19.6	13.9	2.8	6.4	23.2	0.0	-1.0	1.0	6.592E-01
PEEP av 5	13.3	2.8	6.3	18.5	13.7	2.6	5.4	21.1	-0.4	-1.4	0.6	8.752E-01
PEEP av 10	11.6	3.1	4.8	18.4	12.5	2.8	4.8	18.9	-0.9	-2.0	0.3	1.202E-01
RMV av 1	3.1	1.7	0.6	13.7	3.1	1.7	1.0	10.7	-0.1	-0.7	0.6	8.986E-01
RMV av 3	3.3	2.0	0.9	15.4	3.0	1.7	0.6	9.0	0.3	-0.3	1.0	3.932E-01
RMV av 5	3.6	1.8	0.8	8.7	2.9	1.7	0.5	8.6	0.6	0.0	1.3	4.732E-02

RMV av 10	4.2	2.0	0.9	12.0	3.1	2.3	0.6	13.5	1.1	0.2	1.9	5.851E-04
VT av 1	259.4	94.4	59.5	521.8	249.6	90.5	80.2	459.4	9.8	-23.4	43.0	5.294E-01
VT av 3	266.5	109.7	74.3	580.2	229.5	104.8	61.0	549.0	37.0	-1.8	75.8	7.926E-02
VT av 5	274.2	116.0	72.7	642.8	216.5	102.8	47.0	497.4	57.7	18.5	96.9	3.195E-03
VT av 10	292.4	121.1	85.3	818.2	209.6	104.5	54.5	536.3	82.9	40.1	125.6	2.800E-05
Ppeak av 1	24.6	3.0	15.8	31.3	25.0	3.6	13.5	34.5	-0.4	-1.6	0.9	3.353E-01
Ppeak av 3	24.5	3.5	11.4	35.8	25.2	3.1	17.1	31.9	-0.7	-1.9	0.5	2.459E-01
Ppeak av 5	24.7	3.6	15.5	33.7	25.4	3.1	14.9	31.2	-0.7	-2.0	0.5	2.273E-01
Ppeak av 10	24.0	3.5	15.2	31.5	25.1	3.1	16.0	31.6	-1.1	-2.4	0.2	7.436E-02

3.4.5 Fieber

Hinsichtlich der Körpertemperatur zeigte Fieber (Temperatur $\geq 38,0$ °C) lediglich an Tag 1 der Beobachtung einen wesentlichen Einfluss auf das Outcome der Patienten ($p = 0,016$). Während bei den Überlebenden 29,6 % der Patienten an Tag 1 Fieber hatten, waren es bei den Verstorbenen nur 10,4 %.

3.4.6 ITS-Scores

Von den beiden betrachteten Scores TISS und SAPS ließ sich nur für den Simplified Acute Physiology Score für Tag 3 ($p = 0,041$), 5 ($p = 0,019$) und 10 ($p < 0,001$) ein statistisch signifikanter Zusammenhang zur Überlebensrate feststellen, wobei ein geringerer SAPS-Score von Vorteil war.

Tabelle 8: Analyse Verlauf ITS-Scores

	Survivors				Non-survivors				95%-CI of MD			p
	mean	SD	min	max	mean	SD	min	max	mean	min	max	
TISS 1	17.6	5.0	10.0	32.0	19.0	4.2	10.0	26.0	-1.5	-4.2	1.3	1.426E-01
TISS 3	12.4	2.9	10.0	20.0	13.0	3.5	10.0	26.0	-0.5	-1.7	0.7	4.342E-01
TISS 5	12.3	2.8	10.0	19.0	12.7	3.0	10.0	19.0	-0.5	-1.6	0.6	3.596E-01
TISS 10	13.4	3.6	10.0	24.0	14.2	4.8	10.0	28.0	-0.8	-2.5	0.9	7.125E-01
SAPS 1	27.4	6.8	15.0	40.0	29.4	7.9	16.0	52.0	-2.0	-6.6	2.5	5.863E-01
SAPS 3	21.8	5.6	8.0	35.0	24.6	6.8	14.0	38.0	-2.8	-5.2	-0.5	4.085E-02
SAPS 5	22.1	6.0	9.0	40.0	25.7	7.4	16.0	42.0	-3.6	-6.1	-1.0	1.905E-02
SAPS 10	22.6	6.5	11.0	47.0	28.3	9.1	16.0	55.0	-5.6	-8.8	-2.5	3.781E-04

3.4.7 Sonstiges

Nierenersatztherapie

Die Notwendigkeit einer Nierenersatztherapie in Form von Dialyse (Hämodialyse oder Genusdialyse) stellte zu allen Beobachtungszeiträumen einen negativen Prädiktor für das Überleben der Patienten dar: Tag 1 $p = 0,002$ (12,5 % der Verstorbenen), Tag 3 $p = 0,010$ (12,8 % der Verstorbenen), Tag 5 $p = 0,012$ (14,9 % der Verstorbenen), Tag 10 $p = 0,013$ (16,3 % der Verstorbenen).

Blutgerinnung

Die Verabreichung von Antikoagulantien, im Speziellen von unfraktioniertem Heparin, Argatroban und Enoxaparin, zeigte in der Analyse der erhobenen Daten keinen statistisch signifikanten Einfluss auf das Outcome der Patienten. Ebenso verhält es sich mit der Einnahme des Thrombozytenaggregationshemmers Acetylsalicylsäure (ASA).

3.4.8 Box-Plots

In den hier gezeigten Box-Plots ist die Verteilung der folgenden Parameter abgebildet: durchschnittlicher pH-Wert, minimaler Sauerstoffpartialdruck, durchschnittliche Thrombozytenzahl und durchschnittlicher Pumpenfluss der ECMO. Diese Werte wurden aufgrund ihrer hohen Signifikanz zur Erstellung der Regressionsmodelle verwendet. Die mit „*“ versehenen Parameter zeigten eine statistische Signifikanz mit $p < 0,05$. Alle weiteren Box-Plots sind im Anhang zu finden.

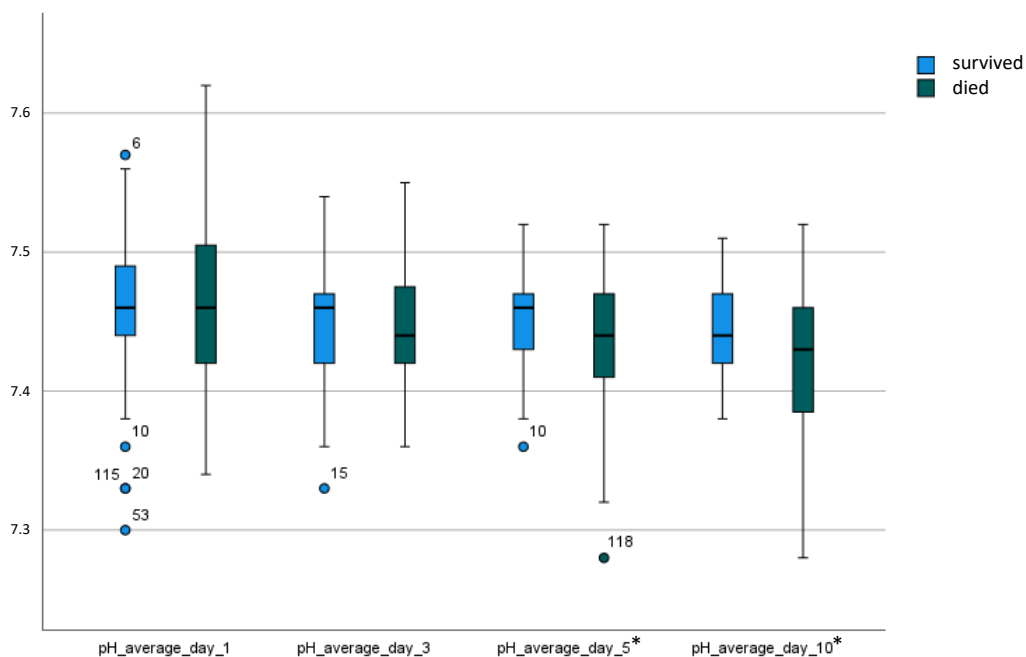


Abbildung 5: Box-Plot pH Durchschnitt

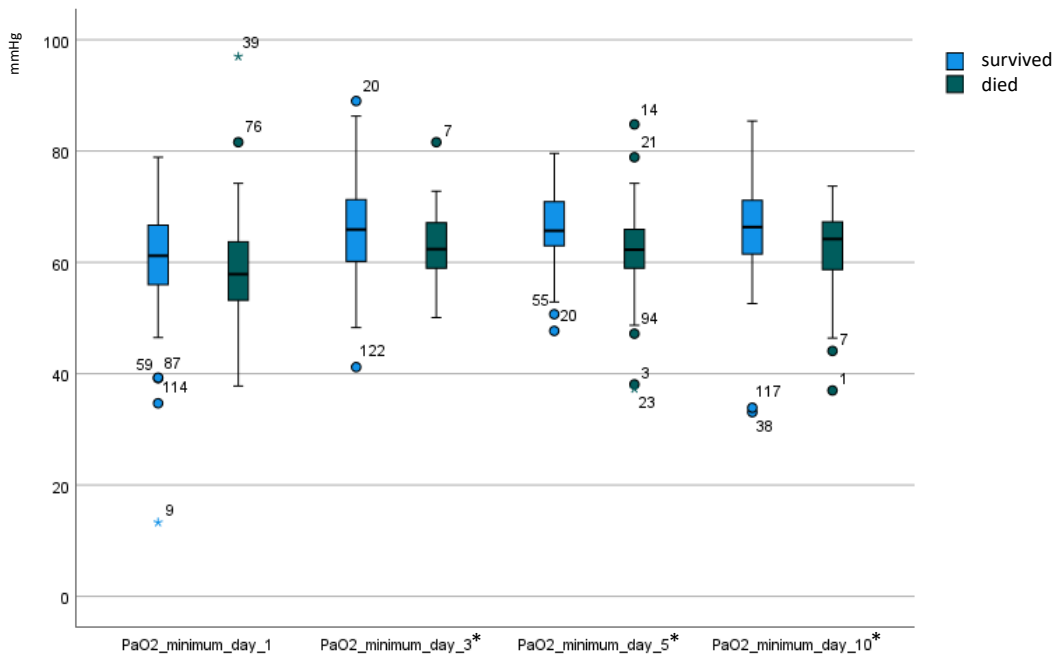


Abbildung 6: Box-Plot Sauerstoffpartialdruck Minimum

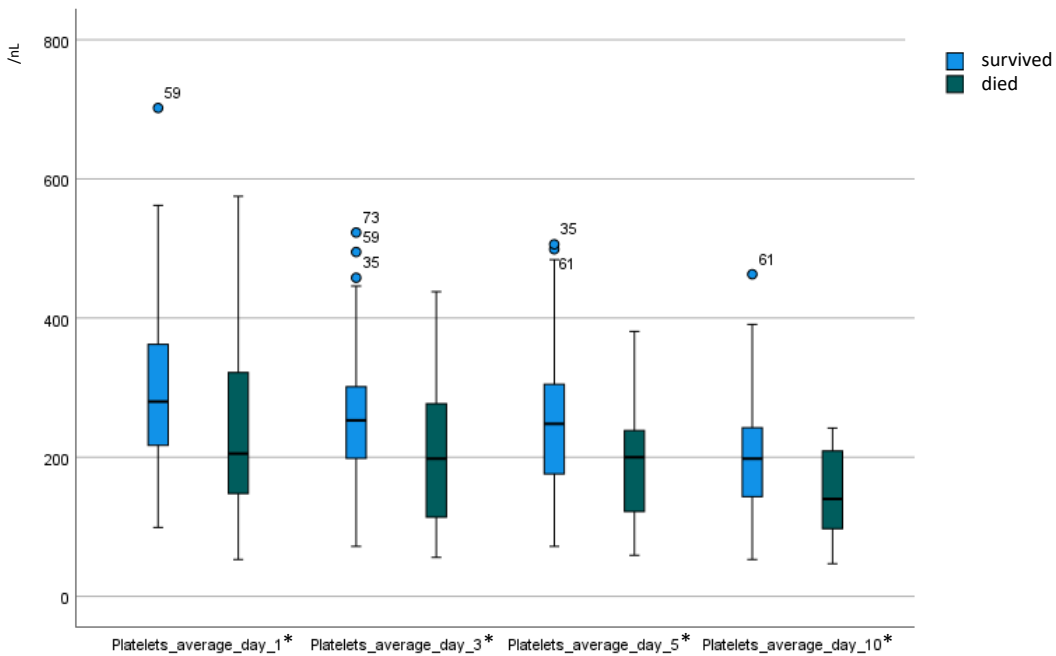


Abbildung 7: Box-Plot Thrombozyten Durchschnitt

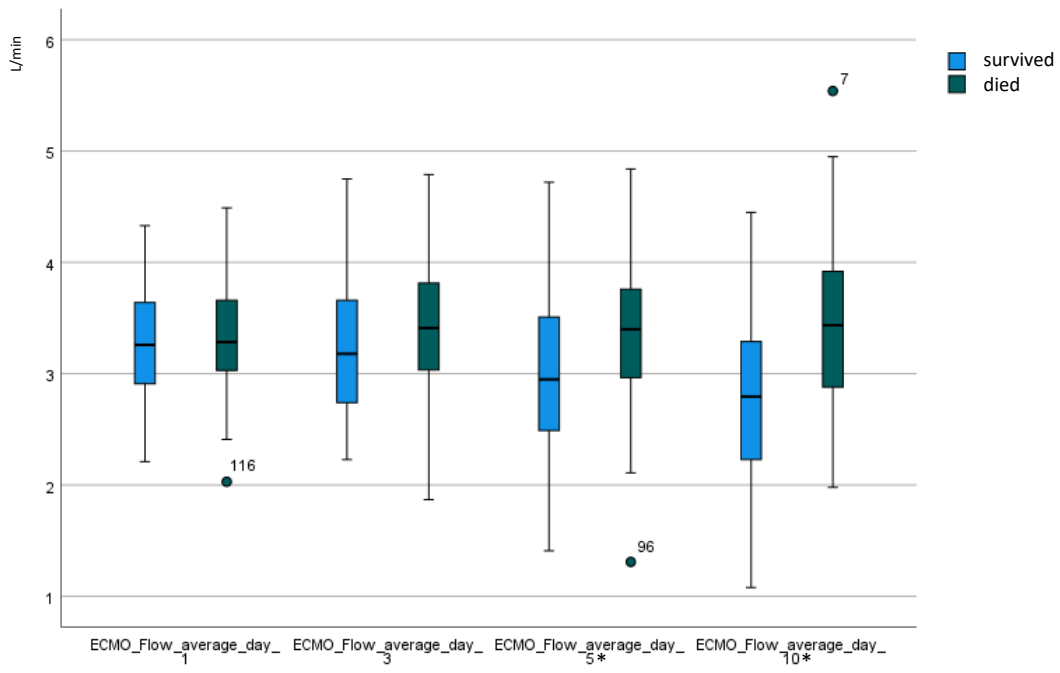


Abbildung 8: Box-Plot Pumpenfluss Durchschnitt

3.5 Kaplan-Meier-Kurve

Die Kaplan-Meier-Kurve stellt die Zeitpunkte des Versterbens der Patienten nach Start der veno-venösen ECMO-Therapie graphisch dar. Aus ihr kann die Überlebensrate von Patienten abgeschätzt werden.

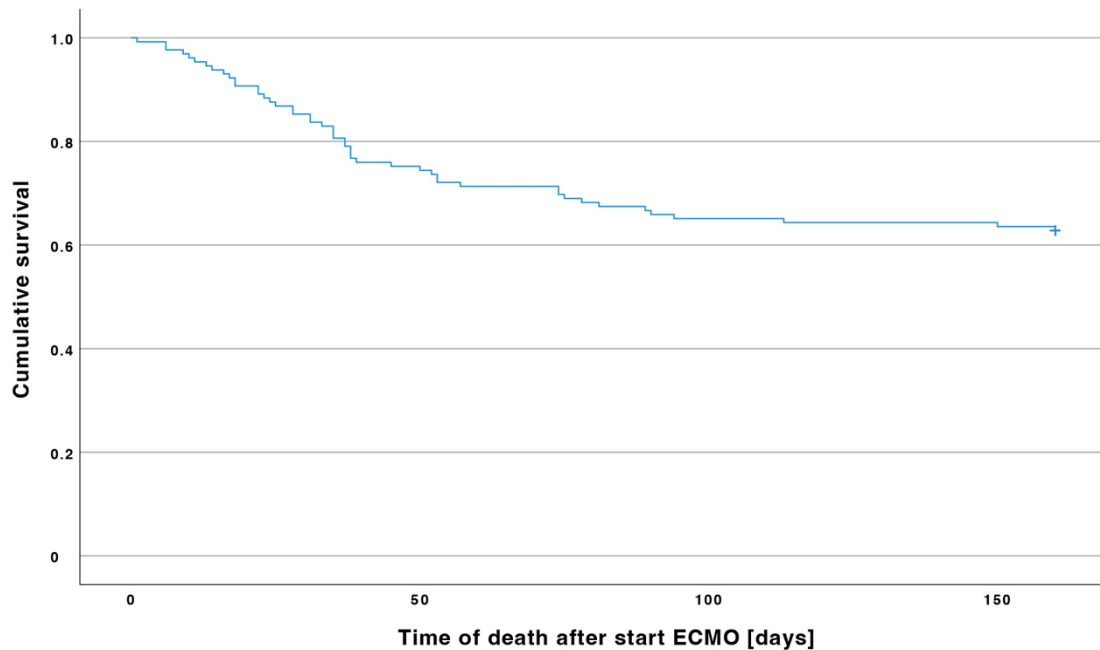


Abbildung 9: Kaplan-Meier-Kurve

Von den betrachteten 129 Patienten sind 48 auf der Intensivstation verstorben. Der letzte Patient davon starb 150 Tage nach Implantation der VV-ECMO. 150 Tage nach dem Start der Therapie betrug die Überlebensrate in der betrachteten Kohorte also 62,8 %.

3.6 Regressionsmodelle

Um im Hinblick auf die Prognose nicht immer einzelne Werte betrachten zu müssen, sondern auch anhand eines Modells eine Aussage über die Wahrscheinlichkeit des Überlebens bzw. Versterbens treffen zu können, wurden mittels linearer Regression und ROC-Analyse zu zwei verschiedenen Zeitpunkten Formeln erstellt, mit deren Hilfe man eine grobe Vorhersage bezüglich des Outcomes treffen kann. Die verwendeten Parameter wurden dabei anhand ihrer hohen Signifikanz im Mann-Whitney-U-Test und ihrer Signifikanz für das Modell selbst ausgewählt.

3.6.1 Modell vor ECMO-Beginn

Für das Modell vor Implantation der ECMO wurden lediglich das Alter (in Jahren) und die initiale Thrombozytenzahl (pro nL) betrachtet. Als Erstes wurde in SPSS eine binär logistische Regression mit dem erhobenen Outcome als abhängiger Variable sowie Alter und initialer Thrombozytenzahl als Kovariaten durchgeführt. Durch die erhaltenen Regressionskoeffizienten lässt sich folgende Formel aufstellen:

$$t_{initial} = 6,360 \times 10^{-2} \times age - 3,606 \times 10^{-3} \times platelets_{initial} - 3,013$$

Zur Vorhersage der Versterbenswahrscheinlichkeit benötigt man allerdings eine logistische Funktion, da das Outcome eine kategorische Variable darstellt. So ergibt sich:

$$p_{initial} = \frac{1}{1 + e^{-t_{initial}}}$$

Diese kann man anschließend für jeden Patienten berechnen und die erhaltenen Werte von $p_{initial}$ bei der Erstellung einer ROC-Kurve in SPSS als Testvariable einfügen. Die Zustandsvariable ist das erhobene Outcome (Wert der Zustandsvariable = 1). Die ROC-Kurve zeigt dabei die Werte für Sensitivität und Spezifität bei verschiedenen Cut-Off-Werten für $p_{initial}$.

Es ergibt sich folgende ROC-Kurve:

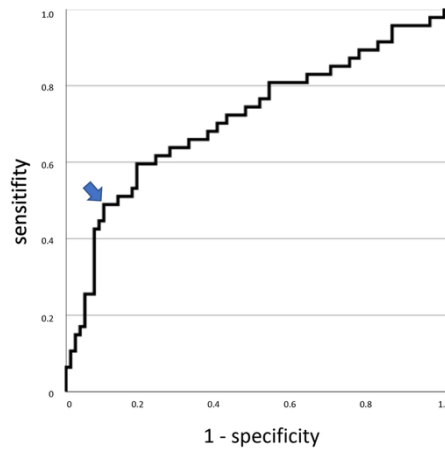


Abbildung 10: ROC-Kurve Modell initial

Die Fläche unter der Kurve beträgt 0,715.

In diesem Modell wurde der Grenzwert für $p_{initial}$ auf 0,5 gesetzt, d. h. dass die Wahrscheinlichkeit zu Versterben an diesem Punkt laut der Vorhersage gleich der des Überlebens ist. Dieser Punkt wurde ausgewählt, da an dieser Stelle die Summe aus Sensitivität und Spezifität der Prognose am größten ist (blauer Pfeil) und er somit gemäß dem Youden-Index am besten dazu geeignet ist, unser Patientenkollektiv in zwei Gruppen zu trennen. Damit gilt:

$$p = \frac{1}{1 + e^{-t_{initial}}} = \frac{1}{2}$$

Somit muss $t_{initial} = 0$ sein. Durch Einsetzen und Umstellen der Formel ergibt sich als Grenzwert $t_{initial} = 47,4$. Die Sensitivität beträgt an diesem Punkt 44,7 %, die Spezifität 91,4 %.

In der zu Grunde liegenden Kohorte lag die Mortalität der Patienten mit $t_{initial} < 47,4$ (78 % der Patienten) bei 26 %. Bei $t_{initial} > 47,4$ (22 % der Patienten) lag die Mortalität bei 75 %.

3.6.2 Modell an Tag 10

In der Analyse ergab sich, dass die Werte besonders an Tag 10 statistisch (hoch) signifikante Unterschiede zeigten. Deshalb wurde zusätzlich zu dem initialen Modell noch ein weiteres für Tag 10 entwickelt.

Auch bei diesem Modell wurden wieder Parameter mit statistisch signifikantem Unterschied verwendet: Neben Alter (in Jahren) und durchschnittlicher Thrombozytenzahl (pro nL), die bereits im initialen Modell betrachtet wurden, spielen auch der durchschnittliche Pumpenfluss der ECMO (in L/min), der minimale arterielle Sauerstoffpartialdruck (in mmHg) und der durchschnittliche pH-Wert an Tag 10 eine Rolle, wobei Letzterer mit 100 multipliziert wurde, um das Rechnen zu erleichtern.

Mit Hilfe der binär logistischen Regression ergibt sich folgende Formel:

$$\begin{aligned} t_{10} = & 173,228 \times 10^{-3} \times age - 165,850 \times 10^{-4} \times platelets_{av} \\ & + 116,608 \times 10^{-2} \times flow_{av} - 101,310 \times 10^{-3} \times paO2_{min} \\ & - 299,329 \times 10^{-3} \times pH_{av*100} + 218,069 \end{aligned}$$

Anschließend wurde auch hier identisch zum initialen Modell die logistische Funktion p_{10} aufgestellt, um die Wahrscheinlichkeit des Versterbens für jeden einzelnen Patienten prognostizieren zu können:

$$p_{10} = \frac{1}{1 + e^{-t_{10}}}$$

Bei der ROC-Analyse dienen die berechneten Werte für p_{10} der Patienten wieder als Testvariable und das Outcome, wie auch beim initialen Modell, als Zustandsvariable.

Es ergibt sich folgende ROC-Kurve:

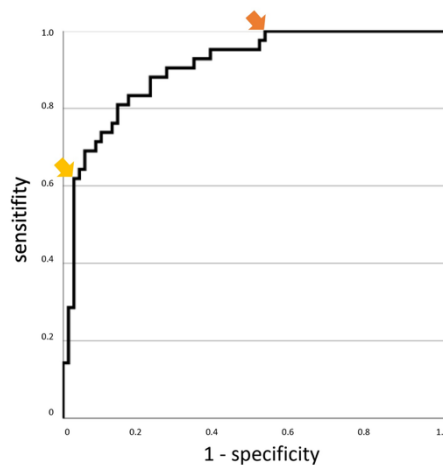


Abbildung 11: ROC-Kurve Modell Tag 10

Die Fläche unter der Kurve beträgt 0,908.

Anhand der ROC-Kurve konnten in diesem Modell zwei Cut-Off-Werte bestimmt werden, da die Kurve einerseits im ersten Abschnitt nahezu senkrecht ansteigt, im letzten hingegen fast waagrecht verläuft. Das bedeutet, dass alle Cut-Off-Werte im ersten Abschnitt eine hohe Sensitivität aufweisen, alle im letzten Abschnitt eine hohe Spezifität. So ließ sich zum einen $t_{10} = -2,5$ als Cut-Off-Wert (oranger Pfeil) mit einer Sensitivität von 100 % und Spezifität von 47,9 % bestimmen. Für $t_{10} < -2,5$ (30 % der Patienten) betrug die Mortalität in der zu Grunde liegenden Kohorte 0 %. Als zweiter Cut-Off-Wert zeigte sich $t_{10} = 0,85$ (gelber Pfeil). An diesem Punkt beträgt die Sensitivität 61,9 %, die Spezifität 97,2 %. Für $t_{10} > 0,85$ (25 % der Patienten) betrug die Mortalität 93 %. Im Bereich zwischen den beiden Grenzwerten ($-2,5 < t_{10} < 0,85$) betrug die Mortalität 31 % (45 % der Patienten).

4 Diskussion

4.1 Zusammenfassung der Ergebnisse

Ziel dieser Studie war es, signifikante Unterschiede in klinischen Parametern zwischen den auf Intensivstation verstorbenen Patienten und denjenigen, die die ITS lebend verlassen haben, zu finden. Als solche stellten sich neben Entzündungsparametern wie vor allem Procalcitonin auch die Anzahl der Thrombozyten, Beatmungsparameter (z. B. FiO_2 und Horowitz-Index) sowie Sweep-Gas-Fluss und Pumpenfluss der ECMO heraus. Diese Ergebnisse sollen nun in einen wissenschaftlichen Kontext gebracht und mit Ergebnissen anderer Studien verglichen werden. Ebenso sollte mit dieser Arbeit die Entscheidungsfindung zur Initiation einer veno-venösen ECMO-Therapie erleichtert werden, wozu Regressionsmodelle erstellt wurden. Wie praktikabel diese sind, soll nun beurteilt werden.

4.2 Diskussion der Methoden

Durch die retrospektive Vorgehensweise fehlten bei der Datenerhebung immer wieder einzelne Werte für unterschiedliche Parameter, welche im Nachhinein nicht wiederhergestellt bzw. erhoben werden konnten. Somit war für einzelne Patienten nicht der komplette Datensatz verfügbar. Dies hätte nur durch ein prospektives Vorgehen verhindert werden können.

Außerdem gab es Unterschiede in der Erhebung der Daten zwischen intern und extern kanülierten Patienten. So konnten manche Parameter nicht erhoben oder ausgewertet werden, da bei extern kanülierten Patienten oft andere Parameter erfasst worden waren als bei Aufnahme am UKR, welche so nicht miteinander verglichen werden konnten (z. B. p_{peak} und p_{mean}). Zudem stellte die korrekte Festsetzung des Startzeitpunkts der ECMO ein Problem dar, da durch die Datenbank der Kardiotechnik und den Zugang zu Metavision bei den intern kanülierten Patienten meist mehrere unterschiedliche Uhrzeiten dokumentiert worden waren. Deshalb musste in diesen Fällen im Zusammenspiel der Informationen entschieden werden, wann der Einbau der ECMO am wahrscheinlichsten war.

Mit 129 Patienten umfasst die Kohorte nicht besonders viele Patienten, wodurch die Übertragung auf die Gesamtbevölkerung mit Vorsicht erfolgen sollte. Allerdings

wurden, um die Anzahl der Patienten so groß wie möglich zu wählen, bereits alle COVID-19-Patienten mit VV-ECMO von Beginn der Pandemie an und auf allen Intensivstationen des UKR miteingeschlossen. Eine längere Betrachtung war aufgrund der zeitlichen Begrenzung der Datenerhebung und -analyse auf das PROWISS-Semester nicht möglich, da bei besonders lange behandelten Patienten das Outcome sonst nicht mehr hätte erhoben werden können. Eine Ausweitung auf eine multizentrische Studie hätte in der retrospektiven Form noch mehr Probleme bei der Datenerhebung bereitet, da vermutlich an anderen ECMO-Zentren oder Kliniken wieder andere Werte bei Aufnahme erhoben worden wären.

Zu guter Letzt wurden auch Unterschiede zwischen den Virusvarianten nicht berücksichtigt, da sich bei einer Fokussierung auf eine Variante die Anzahl der untersuchten Patienten noch einmal deutlich verringert hätte. Allerdings unterscheiden sich, wie mittlerweile bekannt, die verschiedenen Varianten hinsichtlich ihrer Pathogenität (5), weshalb die Ergebnisse eventuell nicht auf alle Virusvarianten gleichermaßen zutreffen.

4.3 Diskussion der Ergebnisse

4.3.1 Patientendaten

Hinsichtlich des Outcomes war die Mortalitätsrate von 37,2 % vergleichbar mit den weltweit erhobenen Daten im ersten Jahr der SARS-CoV-2-Pandemie. Diese zeigten eine Mortalität von 35,7 % bei COVID-19-Patienten mit VV-ECMO-Therapie (19). Die Erkenntnisse einer anderen Studie, welche lediglich Daten aus Deutschland betrachtete und eine erhöhte Mortalität (68 %) von COVID-19-Patienten im Krankenhaus an der VV-ECMO feststellte (33), konnte in unserem Patientenkollektiv nicht bestätigt werden.

Dass sich ein jüngeres Alter, wie im Ergebnisteil näher beschrieben, positiv auf das Outcome der Patienten auswirkt, wurde bereits in vorangegangenen Studien bestätigt. Zum einen stellte sich ein erhöhtes Alter (v. a. ab 50 - 60 Jahren) dabei als Risikofaktor für einen schweren Verlauf einer SARS-CoV-2-Infektion dar (8). Zum anderen zeigte sich in einer ähnlichen retrospektiven Studie ein höheres Alter bei denjenigen COVID-19-Erkrankten, die innerhalb von 60 Tagen nach Entfernung der ECMO-Kanülen verstorben sind, im Vergleich zu den Überlebenden (20).

Unsere Ergebnisse eines statistisch signifikanten Zusammenhangs zwischen einem Nierenversagen vor ECMO-Therapie bei COVID-19-Patienten und einem schlechteren Outcome wurden auch in anderen Publikationen in ähnlicher Weise beschrieben. Dort fanden sich ebenfalls vermehrt bereits vor ECMO-Therapie dialysepflichtige Patienten mit Nierenversagen unter den Nicht-Überlebenden (28). Möglicherweise ist das Nierenversagen Ausdruck einer schwereren systemischen Beteiligung durch die SARS-CoV-2-Infektion, wobei die systemische Ausbreitung zu einer Verschlechterung des Outcomes führen könnte (28).

4.3.2 Parameter vor ECMO-Beginn

Dass der initiale $p_a\text{CO}_2$ bei den Überlebenden im Durchschnitt niedriger war, lässt sich wahrscheinlich logisch begründen. Bei einer SARS-CoV-2-Pneumonie ist die Lunge geschädigt und kann ihrer Funktion des Gasaustauschs vermutlich nicht mehr mit voller Effektivität nachkommen. Dies könnte bedeuten, dass der $p_a\text{O}_2$ umso mehr abfällt und der $p_a\text{CO}_2$ ansteigt, je stärker die Lungenschädigung bereits fortgeschritten ist. In Folge wäre es möglicherweise denkbar, dass sich diejenigen Patienten, deren Lunge noch weniger stark angegriffen ist, leichter erholen könnten als Patienten mit stärkeren Lungenschäden. Auch in einer vorhergehenden Studie zeigte sich ein Überlebensvorteil durch einen niedrigeren $p_a\text{CO}_2$ bei SARS-CoV-2-Patienten während des Aufenthalts auf einer Intensivstation (34).

Die signifikant niedrigere Thrombozytenzahl bei den Verstorbenen vor Implantation der ECMO lässt sich durch Ergebnisse anderer Studien erklären. Durch Virusinfektionen kommt es durch verminderte Produktion oder erhöhte Destruktion von Thrombozyten zu einer Thrombozytopenie (35). Die Reduktion der Anzahl der Blutplättchen ist bei SARS-CoV-2-Infizierten nachgewiesenermaßen mit einem schlechteren Outcome assoziiert (36), was sich auch in der Auswertung unserer Daten widerspiegelte.

4.3.3 Zeiträume

Der positive Effekt von kürzeren invasiven Beatmungszeiten vor Implantation der ECMO auf das Überleben von SARS-CoV-2-Infizierten, der bereits in anderen Studien nachgewiesen werden konnte (23) (24) (37), bestätigte sich auch in unserer Datenauswertung. Eine mögliche Erklärung dafür könnte eventuell sein, dass durch

weniger mechanische Beatmung zusätzliche Lungenschäden, sogenannte „ventilator-associated lung injurys“ (38), vermieden werden können (12) und so die Lunge zu Beginn der ECMO-Therapie eventuell weniger Unterstützung benötigt.

Ebenso bestätigte sich in unseren Untersuchungen, dass sich eine kürzere Zeitspanne zwischen der Aufnahme auf eine Intensivstation und dem Start der ECMO-Therapie bei einer COVID-19-Erkrankung positiv auf das Outcome auswirkt. Eine gute Begründung dafür konnte jedoch auch in anderen Studien noch nicht gefunden werden (26).

4.3.4 Verlaufparameter

Niedrigere Tagesmittelwerte der pH-Werte wurden bereits in anderen Studien, welche lediglich die erste und zweite Welle betrachtet haben, als Prädiktor für ein negatives Outcome von COVID-19-Erkrankten auf der Intensivstation identifiziert. In den vorhergehenden Studien war dies allerdings an mehr Tagen der Datenerhebung zu beobachten (34) (39). Möglicherweise entsteht der niedrigere pH-Wert, dessen Mittelwert aber in all unseren Beobachtungszeiträumen im Normwert lag, durch eine verminderte Abatmung des Kohlenstoffdioxids durch die virale Pneumonie, wodurch eventuell wiederum der $p_a\text{CO}_2$ ansteigen würde. Dieser war in unseren Beobachtungen allerdings nicht statistisch signifikant unterschiedlich. Bei erhöhter CO_2 -Konzentration im Körper würde allerdings mehr Kohlensäure durch eine Verbindung mit Wasser (H_2O) entstehen, welche den pH-Wert saurer werden ließe (40).

Neben dem Verbrauch der Thrombozyten durch eine virale Infektion, wie bei den initialen Parametern bereits besprochen, begünstigt auch die ECMO-Therapie selbst eine Thrombozytopenie. In einer Metaanalyse zu diesem Thema fand man unter Patienten mit veno-venöser ECMO eine Prävalenz für Selbige von 25,4 % (41). Als Ursache dafür kommt zum einen eine Aktivierung der Thrombozyten durch nicht-biokompatible Bestandteile der ECMO in Frage, welche in Folge zur Aggregation der Blutplättchen führt (42). Zum anderen begünstigen auch Scherkräfte die Aktivierung von Thrombozyten und deren Verbrauch (41). Bei einer niedrigeren mittleren Thrombozytenzahl treten wiederum statistisch signifikant häufiger Blutungen, wie Blutungen des Respirationstrakts oder Gastrointestinaltrakts, Perikardtamponaden

und Hämatothoraces, bei COVID-19-Erkrankten unter ECMO-Therapie auf (43), die zu Todesfällen führen können. Eine erhöhte Mortalität durch ein niedrigeres Minimum der Thrombozytenzahl während einer ECMO-Therapie (44) bzw. durch eine niedrigere Anzahl an Thrombozyten während der ersten sieben Tage bei SARS-CoV-2-Patienten unter VV-ECMO-Therapie (30) ist ebenso bereits wissenschaftlich bewiesen.

Eine signifikante Erhöhung der Werte des inflammatorischen Biomarkers Procalcitonin wurde bereits in anderen Studien bei schweren im Vergleich zu nicht-schweren SARS-CoV-2-Fällen (18) (45) und bei Verstorbenen im Gegensatz zu Überlebenden festgestellt (21). Da Procalcitonin-Level herkömmlich als Marker für eine bakterielle Infektion oder zur Entscheidungsfindung im Antibiotika-Management dienen (46), könnte diese signifikante Erhöhung auch damit zusammenhängen, dass von den 48 Nicht-Überlebenden unserer Kohorte alleine 21 an Multiorganversagen verstorben sind. Dieses kann wiederum durch eine Sepsis ausgelöst worden sein (47), deren Grundlage eine bakterielle (Super)Infektion sein kann (48). Die Tauglichkeit des Procalcitonins als Marker für eine bakterielle Superinfektion bei COVID-19-Patienten und somit als Prädiktor für deren Outcome ist allerdings noch fragwürdig (46).

Ebenso ist in der bereits bestehenden Literatur beschrieben, dass die Freisetzung des proinflammatorischen Zytokins Interleukin 6 im Zuge des Zytokinsturms bei einer SARS-CoV-2-Infektion mit erhöhter Mortalität assoziiert ist (49). Dies würde eventuell erklären, dass der IL-6-Mittelwert der Nicht-Überlebenden höher war, da dieser für eine stärkere Entzündungsreaktion im Körper und somit einen schwereren Verlauf sprechen könnte (50).

Zu den Unterschieden im Pumpenfluss und der Sweep-Gas-Flussrate der Extrakorporalen Membranoxygenierung bei COVID-19-Patienten konnte ich bis zum Zeitpunkt der Datenauswertung auf den herkömmlichen Veröffentlichungsplattformen wie „PubMed“ leider keine Studien finden, die diese Parameter ebenfalls untersucht haben. Allerdings erscheinen die Ergebnisse bei genauerem Hinsehen logisch. Höhere Werte dieser beiden Parameter bei den Nicht-Überlebenden könnten darauf hinweisen, dass bei diesen Patienten die ECMO wahrscheinlich einen größeren Anteil des Gasaustauschs übernehmen musste, weil ihre Lungen vermutlich stärker geschädigt waren als die der Überlebenden. Da sich die Lunge bei diesen Patienten jedoch auch an Tag 5 und 10 noch nicht merklich erholt haben könnte, worauf die nach

wie vor hohen Flussraten hindeuten könnten, wiesen diese Probanden eventuell auch ein schlechteres Outcome auf.

Eine höhere inspiratorische Sauerstofffraktion konnte sowohl in einer Studie mit Daten aus New York als Prädiktor für eine höhere Mortalität bei hospitalisierten COVID-19-Patienten identifiziert werden (51) als auch in einer weiteren kleineren bei hospitalisierten Patienten mit COVID-19-Pneumonie (36). Unsere Untersuchungen konnten dies auch für SARS-CoV-2-Infizierte unter ECMO-Therapie bestätigen. Der Grund dafür könnte eventuell darin liegen, dass bei den Nicht-Überlebenden der Lungenschaden, wie bereits oben erwähnt, möglicherweise schon weiter fortgeschritten war, somit die Lunge in ihrer Funktion stärker eingeschränkt sein müsste und ein höherer Druckgradient zwischen Sauerstoffpartialdruck in der Einatemluft und im Blut nötig ist, um die O₂-Aufnahme zu erleichtern. Dies kann durch eine höhere inspiratorische Sauerstofffraktion erreicht werden, wie der Formel für die alveolo-arterielle Sauerstoffpartialdruckdifferenz zu entnehmen ist (52).

Ebenso war in einer der bereits genannten Studien auch ein niedrigerer Horovitz-Index bei Patienten mit SARS-CoV-2-Pneumonie mit einer höheren Mortalität assoziiert (36). Da sich der Horovitz-Index, der beispielsweise zur Einteilung des Schweregrads bei ARDS verwendet wird, als Quotient aus dem p_aO₂ und der FiO₂ berechnet (53) und, wie oben dargestellt, die durchschnittliche inspiratorische Sauerstofffraktion bei den Nicht-Überlebenden höher war, muss der Horovitz-Index automatisch kleiner werden. Außerdem trägt der Berechnung zu Folge auch der in unserer Kohorte signifikant niedrigere arterielle Sauerstoffpartialdruck der Verstorbenen zu einer Reduzierung des Index bei. Vergleichbare Studien über SARS-CoV-2-positive Patienten an der veno-venösen ECMO konnten dazu nicht gefunden werden.

4.4 Diskussion der Regressionsmodelle

Um die Entscheidungsfindung wie beabsichtigt zu erleichtern und zu beschleunigen, sollten alle Parameter, die für die Erstellung der Regressionsmodelle herangezogen wurden, leicht zu erheben sein. Durch eine Blutentnahme mit anschließender Labordiagnostik und Blutgasanalyse sowie einen Blick in die Patientendaten und auf die Einstellungen der ECMO-Pumpe können sowohl für das initiale als auch das Modell an Tag 10 alle benötigten Werte gewonnen werden. Zu einer zeitlichen Verzögerung kann es lediglich durch die Dauer der Laboranalyse kommen, welche in den Kliniken allerdings durch notfallmäßige Bearbeitung oft sehr gering gehalten werden kann. In dieser Zeit können bereits Vorbereitungen zur Implantation der ECMO getroffen werden, falls man sich anschließend anhand der Laborergebnisse dafür entscheidet.

Als Zeitpunkt für die beiden Modelle wurde zum einen der Zeitpunkt vor der ECMO-Implantation gewählt, da das Modell helfen soll, diese Therapie vor allem denjenigen zukommen zu lassen, die auch davon profitieren. Zum anderen wurde ein weiteres Modell anhand der Parameter von Tag 10 erstellt, um abzuwägen, ob bei Fortführung der Therapie eine realistische Überlebenswahrscheinlichkeit besteht. Dabei wurde genau dieser Tag gewählt, da zu diesem Zeitpunkt die meisten Parameter einen statistisch signifikanten Unterschied zwischen Überlebenden und Verstorbenen zeigten. Zudem nimmt der p-Wert bei vielen Parametern (Pumpenfluss der ECMO, Sweep-Gas-Flussrate, durchschnittlicher Horovitz-Index, durchschnittliches Atemminutenvolumen und SAPS) über die Zeit hinweg ab, was im zeitlichen Verlauf einen zunehmenden Unterschied zwischen den beiden Gruppen annehmen lässt.

Aufgrund der vergleichbar geringen Patientenzahl und des monozentrischen Studiendesigns wäre es durchaus sinnvoll, die Vorhersagekraft der beiden Modelle vor ihrer Anwendung im klinischen Alltag noch mit Patientendaten aus anderen Krankenhäusern zu überprüfen. Außerdem sollten die Modelle nicht die alleinige Entscheidungsgrundlage für oder gegen eine Initiierung bzw. Fortführung der ECMO-Therapie sein. Die Kombination der Parameter in den Modellen verbessert zwar vermutlich die Vorhersagekraft im Vergleich zu einzelnen Parametern, aber es gibt trotzdem Situationen, die eine klare Kontraindikation für eine ECMO-Therapie darstellen, selbst wenn laut dem Modell eine gute Überlebenswahrscheinlichkeit mit ECMO vorhergesagt würde: Zu diesen Kontraindikationen zählen beim Einbau einer

ECMO beispielsweise eine maligne Erkrankung im Endstadium oder ein erhöhtes Risiko einer systemischen Blutung unter Antikoagulation (13). Ebenso empfiehlt die Leitlinie der ELSO zur ECMO-Therapie eine Beendigung derselbigen, wenn es zum Beispiel aufgrund einer fehlenden Regeneration der Funktion von Herz oder Lunge keine Aussicht auf ein gutes Outcome gibt (13).

Trotzdem zeigten beide Modelle in der ROC-Analyse gute Ergebnisse. Besonders die Kurve an Tag 10 verhält sich in zwei Abschnitten optimal, einmal bezüglich der Sensitivität und im anderen Abschnitt bezüglich der Spezifität.

5 Zusammenfassung

In dieser retrospektiven monozentrischen Fall-Kontroll-Studie wurden verschiedene Überwachungsparameter bei SARS-CoV-2-infizierten Patienten mit veno-venöser ECMO-Therapie auf ihre Tauglichkeit als Prädiktor für das Outcome der Patienten untersucht, um herauszufinden, welche der Parameter am besten für eine Entscheidung für oder gegen eine Therapie mit Extrakorporaler Membranoxygenierung geeignet sind.

Ziel der Studie war es, mit Hilfe der Auswertung der erhobenen Daten eine Grundlage für ein Regressionsmodell zu schaffen, das vorhersagen soll, welche Patienten am meisten von dieser Therapie profitieren, um dem klinischen Personal die Entscheidung des weiteren Therapieverlaufs zu erleichtern.

Dazu wurden von 129 Patienten, die von 01.03.2020 bis 31.12.2021 auf einer Intensivstation des UKR eine veno-venöse ECMO-Therapie erhalten haben, aus den digitalen und analogen Patientenakten die Werte von standardmäßig erfassten Überwachungsparametern in vier verschiedenen Zeiträumen der Behandlung gesammelt und anschließend mit Hilfe des Statistikprogramms SPSS ausgewertet. Diejenigen Parameter mit dem statistisch signifikantesten Unterschied zwischen Überlebenden und auf Intensivstation verstorbenen Patienten wurden dann wiederum zur Erstellung zweier Regressionsmodelle (vor Implantation der ECMO und an Tag 10 nach Implantation) verwendet.

Mit Blick auf die einzelnen Parameter erwies sich die Thrombozytenzahl mit einem p-Wert von $< 0,01$ sowohl vor Implantation der ECMO-Therapie als auch im Verlauf zu allen Untersuchungszeitpunkten als der statistisch signifikanteste Prädiktor für das Patientenoutcome. Das Vorhersagemodell an Tag 10 erlaubte durch sein optimales Verhalten in der ROC-Kurve das Setzen zweier Cut-Off-Werte: Mit einem Wert von $t_{10} < -2,5$ betrug die prognostizierte Mortalität in der Kohorte 0 %, bei einem t-Wert von $t_{10} > 0,85$ wurde eine Mortalität von 93 % erwartet. Durch die gute prognostische Kraft des Modells an Tag 10 konnte mathematisch die Relevanz der für das Modell verwendeten Parameter im Hinblick auf das Outcome der Patienten gezeigt werden.

Die erstellten Modelle zeigen in der untersuchten Kohorte gute Praktikabilität. Allerdings sollte vor allem das Vorhersagemodell an Tag 10 nochmals in einer größeren Kohorte getestet werden und die Entscheidung zur Initiation bzw.

Weiterführung einer veno-venösen ECMO-Therapie nicht nur daran, sondern auch an Kontraindikationen und anderen Empfehlungen der Leitlinien festgemacht werden.

6 COVID-19 Update 2025

Dieses Kapitel soll einen kurzen Überblick über die aktuelle Situation und Forschungsergebnisse zum Thema SARS-CoV-2-Infektion vor Abgabe der Dissertation im Jahr 2025 geben.

Die medikamentöse Therapie richtet sich nach wie vor nach den Risikofaktoren der Patienten für einen schweren Verlauf der Infektion. Zu diesen zählt die aktuelle Leitlinie ein erhöhtes Alter, Immunsuppression, chronische Erkrankungen sowie unzureichende Immunität bei einer mehr als zwölf Monate zurückliegenden Impfung oder Infektion (54). Bei erhöhtem Risiko empfiehlt die Leitlinie in der Frühphase der Infektion weiterhin die Gabe von Remdesivir in den ersten sieben (54) bzw. Nirmatrelvir/Ritonavir in den ersten fünf Tagen (54). In der Spätphase kommen bei einer SARS-CoV-2-Pneumonie nach wie vor Dexamethason bei Patienten mit O₂-Bedarf oder jeglicher Form der Beatmung (54) sowie zusätzlich Tocilizumab bei progredientem Verlauf (54) zum Einsatz. Eine Verwendung von Baricitinib wird aufgrund von möglichen Nebenwirkungen nicht mehr empfohlen (54). Im Hinblick auf die Beatmung rät die Leitlinie bei Hypoxämie weiterhin primär zur Sauerstoffapplikation über die Nasensonde (54) sowie zur Wach-Bauchlagerung bei nicht-intubierten Patienten (54). Bei fortbestehender Hypoxämie sollte vorrangig eine Atmungsunterstützung mittels CPAP/nicht-invasiver Beatmung anstelle der HFNC-Therapie erfolgen (54). Eine Intubation soll immer noch ab einem Horovitz-Index < 150 mmHg und einer Atemfrequenz > 30/min geprüft, ab einem Horovitz-Index < 100 mmHg immer durchgeführt werden (54).

Mittlerweile wurden einige Artikel bezüglich der Wirksamkeit einer Impfung und der Dauer des Impfschutzes veröffentlicht. Aus einem von diesen, der lediglich Daten bis zum Auftreten der Omikron-Variante betrachtete, geht hervor, dass unter den ausgewerteten Impfstoffen Nukleinsäure-basierte Impfstoffe eine bessere Immunogenität aufweisen als Proteinuntereinheiten-, Tot- oder Vektorimpfstoffe (55). Zum anderen wird darin aufgezeigt, dass sich die Wirksamkeit einer Impfung gegenüber den Virusvarianten unterscheidet (Wildtyp > Alpha > Gamma > Delta > Beta) (55). In weiteren Publikationen wird beschrieben, dass diese bei der Omikron-Variante noch geringer sei (56) (57). Ebenso zeigte sich ein mit der Zeit deutlich nachlassender Schutz hinsichtlich verschiedener Endpunkte (asymptomatische,

symptomatische und schwere Infektion), aber auch, dass der Verlust der Immunität bezüglich der Schwere der Infektion am geringsten ist (56). Außerdem sei die Abnahme der Immunität im Verlauf ebenfalls bei der Omikron-Variante am stärksten zu beobachten (57). Zudem verlängere eine zuvor durchgemachte SARS-CoV-2-Infektion die Dauer der Wirksamkeit einer nachfolgenden Impfung und induziere selbst eine längere Immunität als eine Impfung (56).

Des Weiteren gibt es bereits mehrere Modelle, mittels welcher bei COVID-19-Patienten die Schwere der Erkrankung, die Mortalität oder andere Endpunkte prognostiziert werden sollen. In einem systematischen Review darüber zeigten sich beispielsweise Alter, Geschlecht, Anzahl der Komorbiditäten, Sauerstoffsättigung, CRP und die Anzahl der Leukozyten als geeignete Prädiktoren sowohl für die Schwere der Erkrankung als auch die Mortalität (58). Allerdings zeigten sich in einigen Studien methodische Fehler, weshalb der Einsatz vieler der Modelle zur Vorhersage der Schwere der Erkrankung im klinischen Alltag noch nicht erfolgen sollte (58).

Speziell zum Einsatz von veno-venöser Extrakorporaler Membranoxygenierung bei SARS-CoV-2-Infizierten wurde ebenfalls eine Metaanalyse bezüglich prädiktiver Faktoren für die Mortalität während des Krankenhausaufenthalts veröffentlicht. Darin konnten ein erhöhtes Alter, männliches Geschlecht und eine chronische Lungenerkrankung als potenzielle Risikofaktoren für eine erhöhte Mortalität identifiziert werden (59). Des Weiteren gelten eine längere Zeitspanne zwischen Symptombeginn bzw. Intubation und ECMO-Implantation sowie ein erhöhter p_aCO_2 vor Kanülierung als negativer Prädiktor für die Mortalität der Patienten (59). Die letzten beiden Parameter stellten sich auch in unseren Untersuchungen als statistisch signifikant dar.

Die Ergebnisse dieser Arbeit wurden bereits vor Fertigstellung der Dissertation in der internationalen Online-Fachzeitschrift „PLoS One“ unter dem Titel „Prognostic factors for favorable outcomes after veno-venous extracorporeal membrane oxygenation in critical care patients with COVID-19“ (60) publiziert.

7 Anhang

7.1 Genehmigung der Studie durch die Ethikkommission


 Universität Regensburg	Ethikkommission an der Universität Regensburg
Ethikkommission · Universität Regensburg · 93040 Regensburg	Prof. Edward K. Geissler, PhD , Vorsitzender
Universitätsklinikum Regensburg Klinik für Anästhesiologie Priv.-Doz. Dr. Martin Kieninger Franz-Josef-Strauß-Allee 11 93053 Regensburg	Ass. jur. Jan von Hassel , Geschäftsführer
	Geschäftsstelle: Telefon +49 941 943-5370 Telefax +49 941 943-5369 Postanschrift: Universität Regensburg ETHIKKOMMISSION D-93040 Regensburg
	ethikkommission@klinik.uni-regensburg.de http://ethikkommission.uni-regensburg.de
14.04.2020	Unser Zeichen: 20-1790-104
Beratung nach § 15 Abs. 1 Berufsordnung für die Ärzte Bayerns	
für das retrospektive Forschungsvorhaben mit dem Titel: Course of Intensive Care Therapy in Patients with Severe Acute Respiratory Distress Syndrome following COVID-19	
Antragsteller: Priv.-Doz. Dr. Martin Kieninger	
Einrichtung: Universitätsklinikum Regensburg, Klinik für Anästhesiologie	
Die Ethikkommission an der Universität Regensburg hat im vereinfachten Verfahren für das oben genannte Forschungsvorhaben eine Beratung gemäß § 15 der Berufsordnung für die Ärzte Bayerns durchgeführt und erhebt nach cursorischer Sach- und Rechtsprüfung und Abwägung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses	
keine berufsethischen oder rechtlichen Bedenken gegen die Durchführung dieses Forschungsvorhabens.	
Der Entscheidung lag zugrunde das Antragsformular mit kurzer textlicher Projektbeschreibung vom 12.04.2020.	
Hinweise:	
1. Die ärztliche und juristische Verantwortung für die Durchführung dieses Forschungsvorhabens und die Richtigkeit der Angaben in diesem Beratungsverfahren verbleibt immer bei dem oder den jeweiligen, von der Kommission beratenen Forscher(n). Auf die Pflicht zur selbständigen Einhaltung einschlägiger Gesetze und Rechtsvorschriften wird hingewiesen.	
2. Die Ethikkommission an der Universität Regensburg bestätigt, dass Sie auf der Grundlage der geltenden Gesetze, Vorschriften und der GCP/ICH-Richtlinien in der jeweils gültigen Fassung arbeitet. An der Studie Beteiligte haben nicht an der Entscheidung mitgewirkt.	

Abbildung 12: Genehmigung der Ethikkommission Seite 1

3. Die Entscheidung erging im vereinfachten Verfahren, da nach Angaben des Antragsstellers nicht unter Einsatz von Arzneimitteln und/oder Medizinprodukten, nicht mit Strahlen, ohne studienbedingten Patienten- oder Probandenkontakt, rein retrospektiv und ohne Zugang externer Personen zu Quelldaten, ohne Datenerhebung außerhalb der eigenen Einrichtung des Forschers, ohne zu erwartende unmittelbare Konsequenzen aus den Forschungsergebnissen für konkrete Patienten, ohne klinische Interventionen an Patienten und/oder Probanden, ohne Datenerhebungen, welche über die Auswertung der Krankenakte nebst deren Anlagen hinausgehen, ohne externe Projektpartner, nicht im Rahmen eines Auftragsforschungsverhältnisses und ohne die Verwendung von Körpermaterialien geforscht werden soll.
4. Im vereinfachten Verfahren gelten folgende weitere Besonderheiten, auf die der Antragsteller hiermit hingewiesen wird:
 - Es können keine nachträglichen Änderungen bearbeitet werden. Gegebenenfalls wäre ein neuer Antrag zu stellen.
 - Es können keine nachträglichen Bestätigungen oder Kopien dieses Schreibens erstellt werden. Dieses Originalschreiben ist daher besonders sorgfältig zu verwahren.
5. Für dieses Verfahren werden keine Kosten erhoben.



Prof. Edward K. Geissler, PhD
Vorsitzender

Abbildung 13: Genehmigung der Ethikkommission Seite 2

7.2 Box-Plots

7.2.1 Arterielle Blutgasanalyse

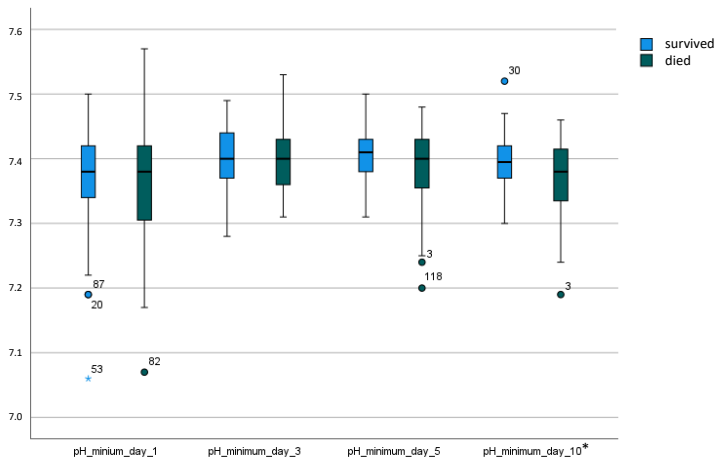


Abbildung 14: Box-Plot pH Minimum

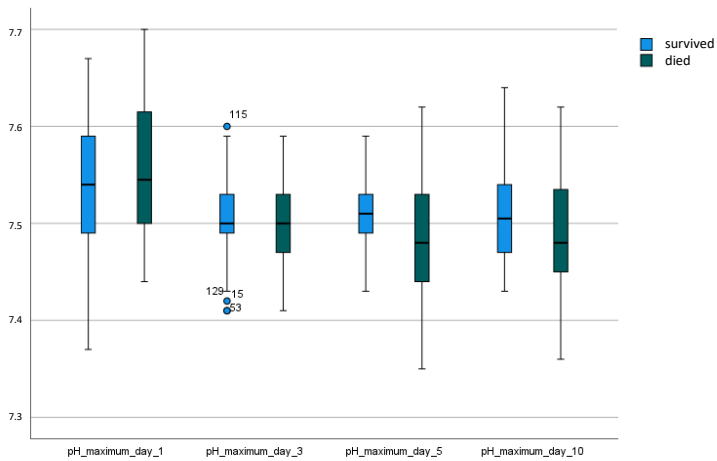


Abbildung 15: Box-Plot pH Maximum

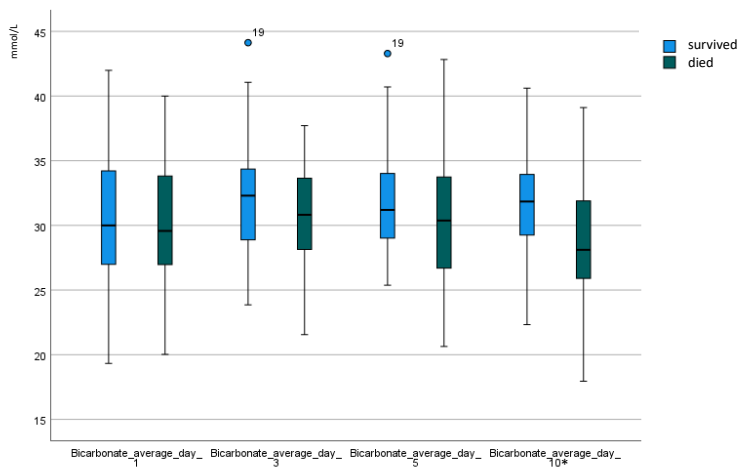


Abbildung 16: Box-Plot Bikarbonat Durchschnitt

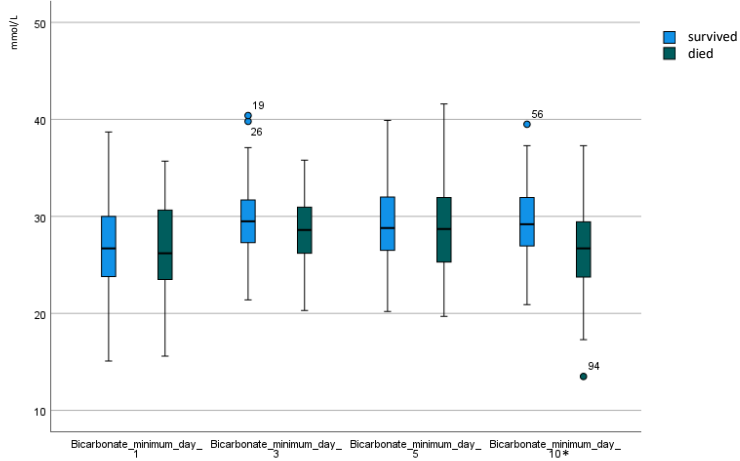


Abbildung 17: Box-Plot Bikarbonat Minimum

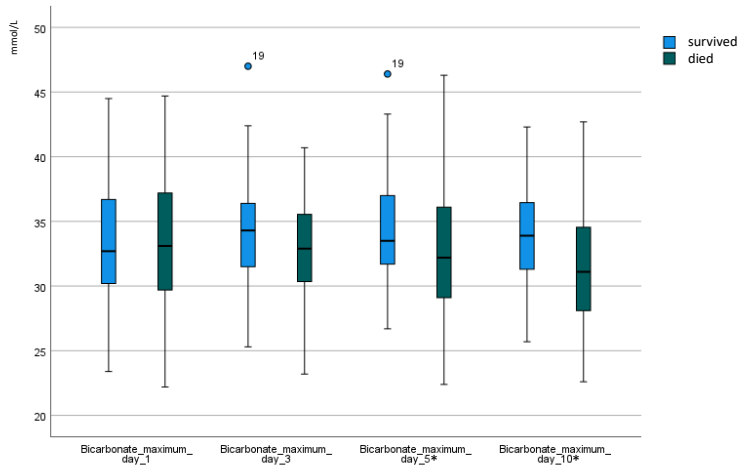


Abbildung 18: Box-Plot Bikarbonat Maximum

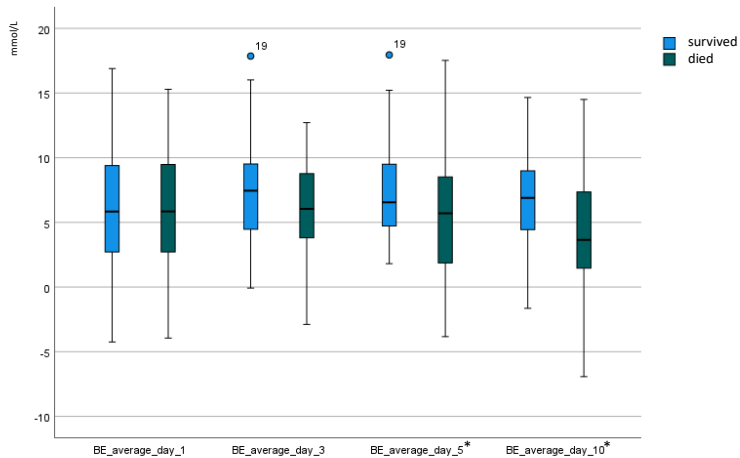


Abbildung 19: Box-Plot Base Excess Durchschnitt

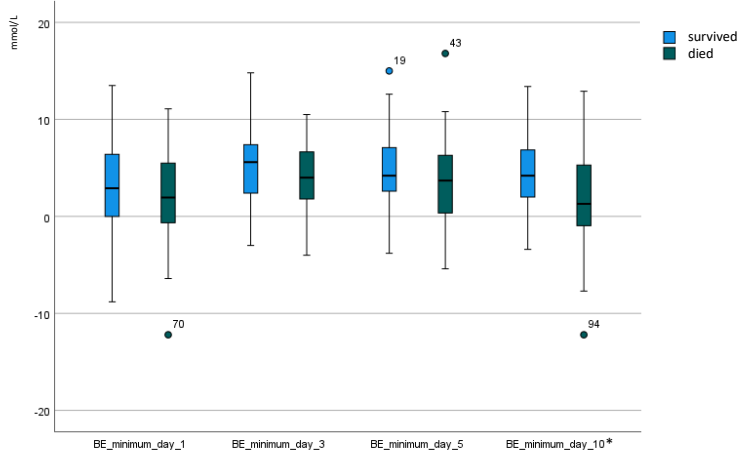


Abbildung 20: Box-Plot Base Excess Minimum

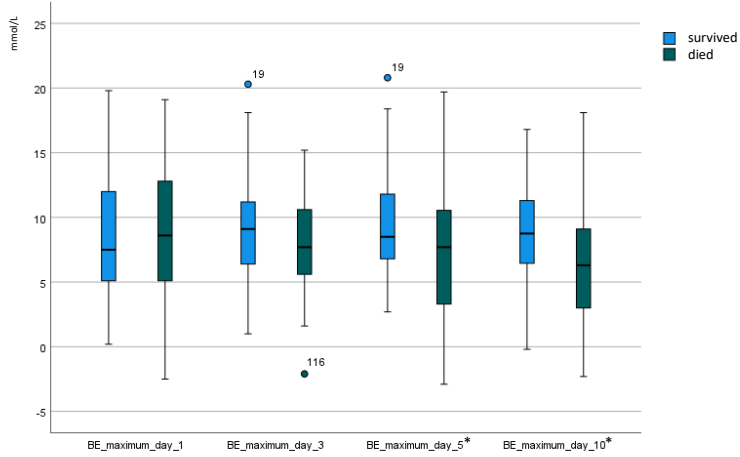


Abbildung 21: Box-Plot Base Excess Maximum

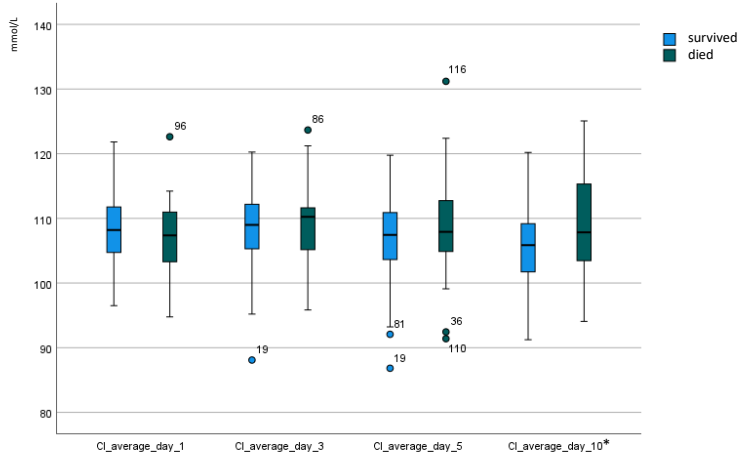


Abbildung 22: Box-Plot Chlorid Durchschnitt

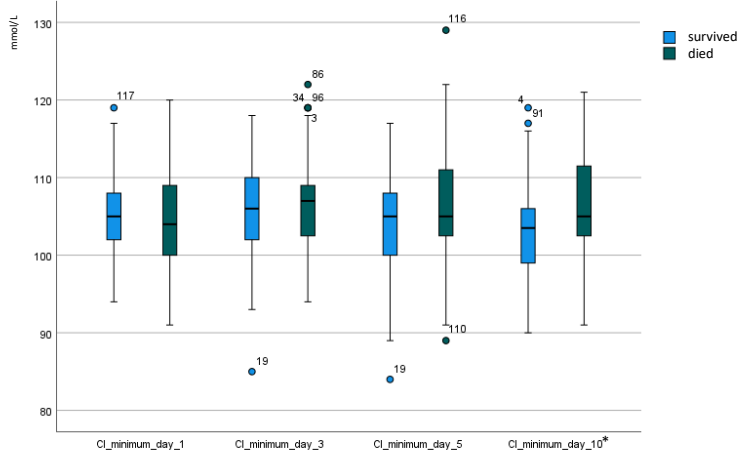


Abbildung 23: Box-Plot Chlorid Minimum

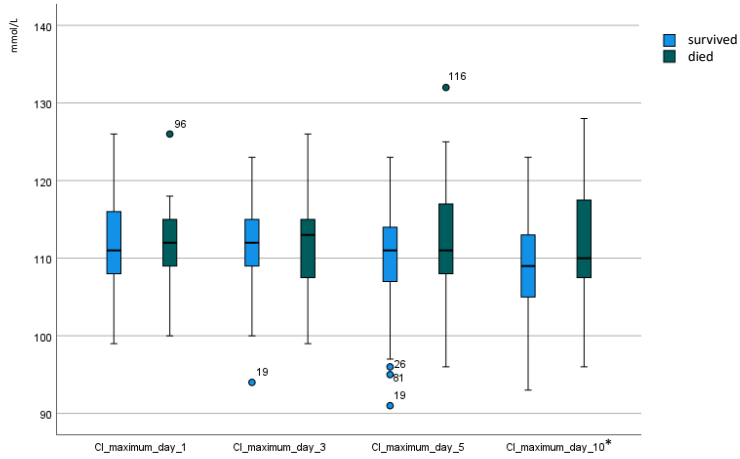


Abbildung 24: Box-Plot Chlorid Maximum

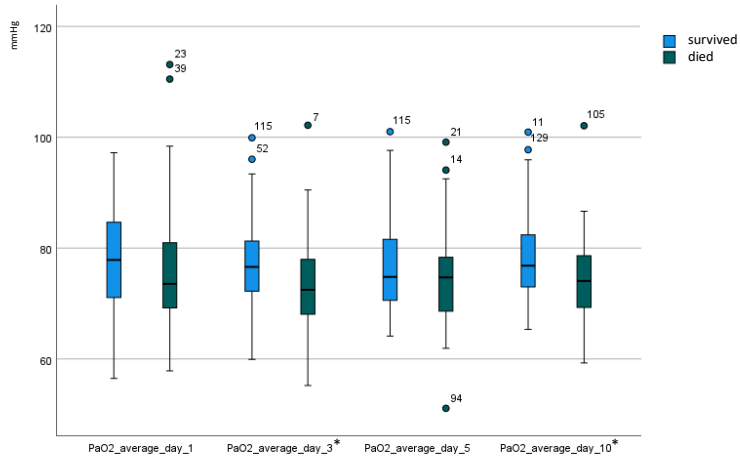


Abbildung 25: Box-Plot Sauerstoffpartialdruck Durchschnitt

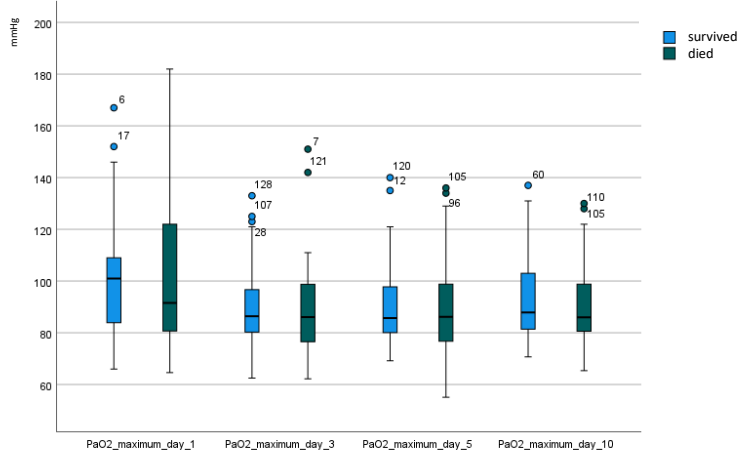


Abbildung 26: Box-Plot Sauerstoffpartialdruck Maximum

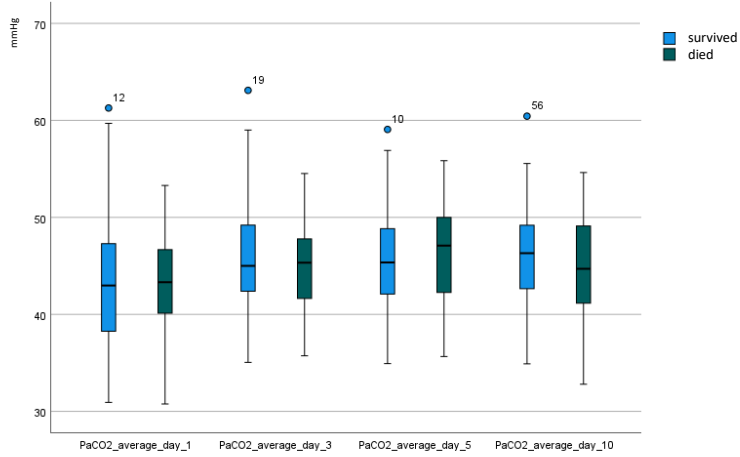


Abbildung 27: Box-Plot Kohlenstoffdioxidpartialdruck Durchschnitt

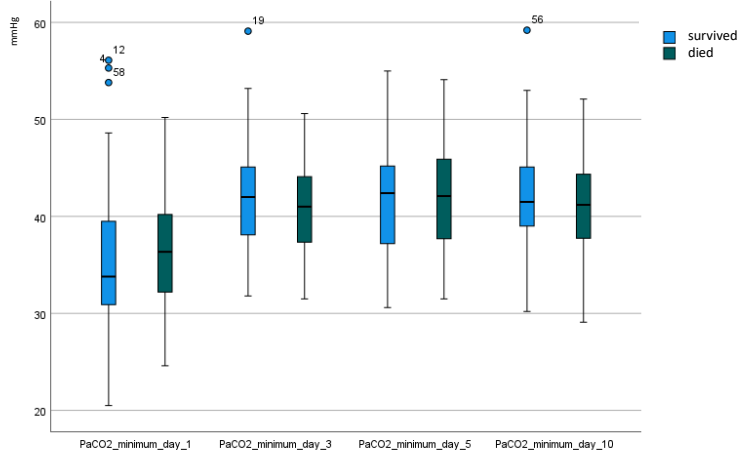


Abbildung 28: Box-Plot Kohlenstoffdioxidpartialdruck Minimum

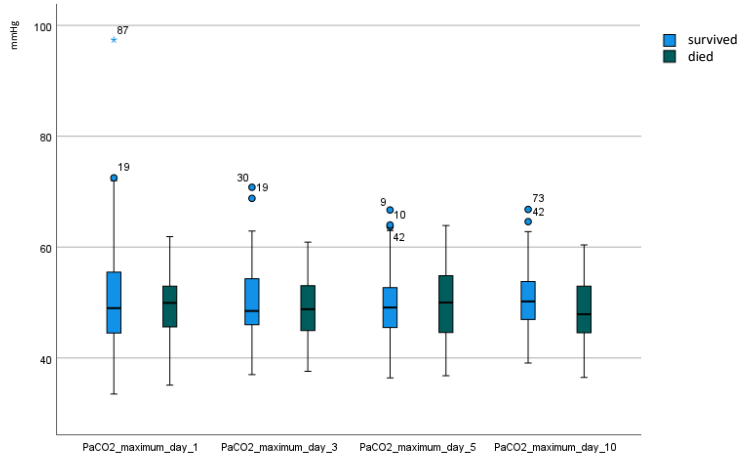


Abbildung 29: Box-Plot Kohlenstoffdioxidpartialdruck Maximum

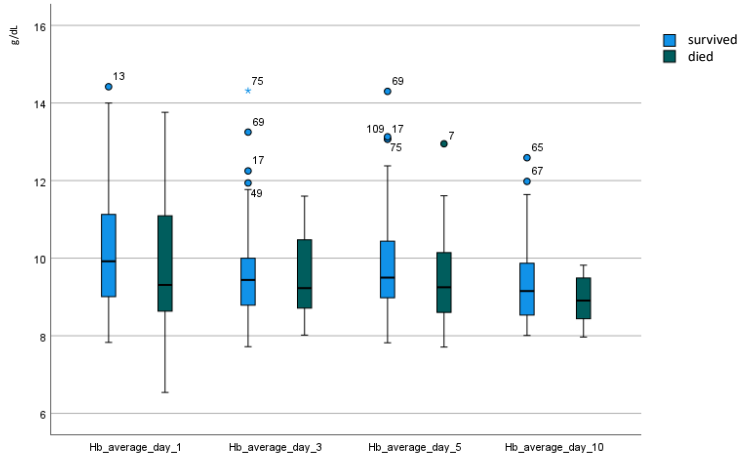


Abbildung 30: Box-Plot Hämoglobin Durchschnitt

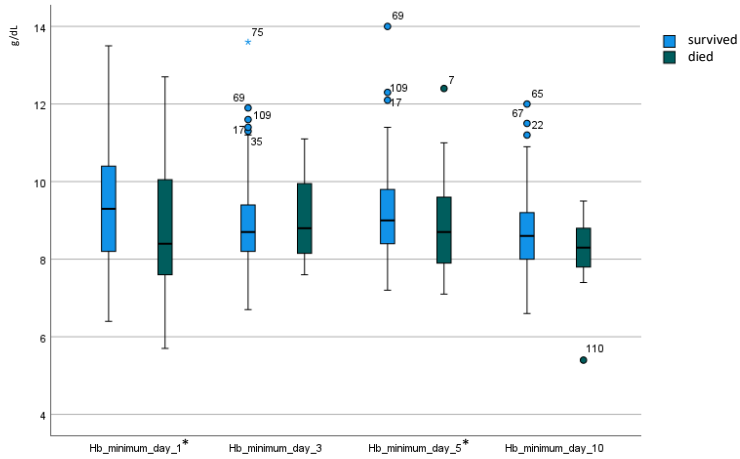


Abbildung 31: Box-Plot Hämoglobin Minimum

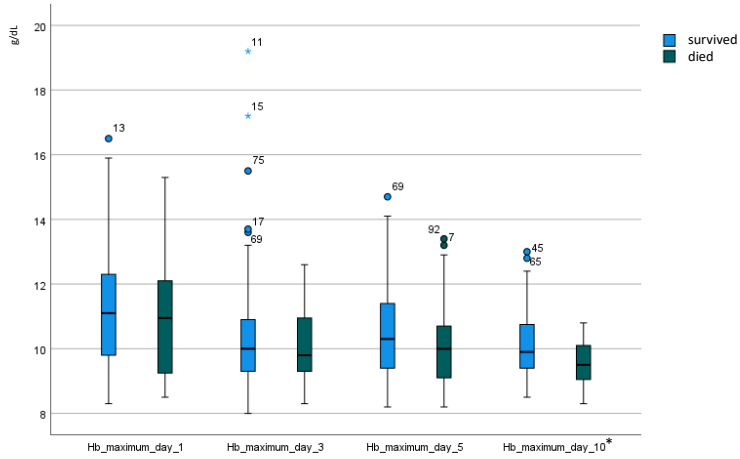


Abbildung 32: Box-Plot Hämoglobin Maximum

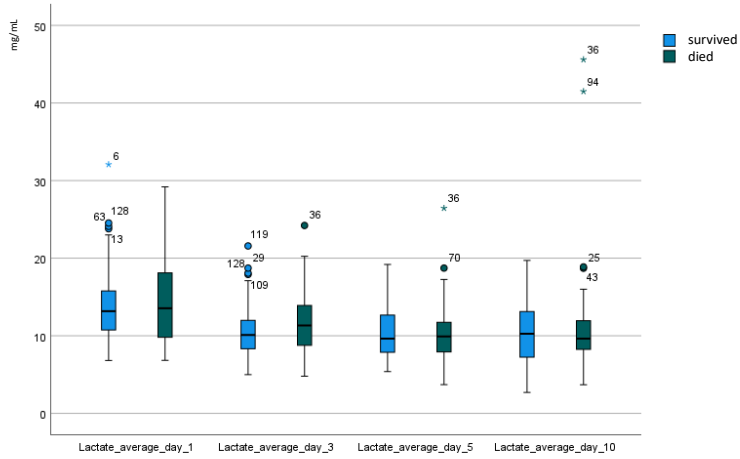


Abbildung 33: Box-Plot Laktat Durchschnitt

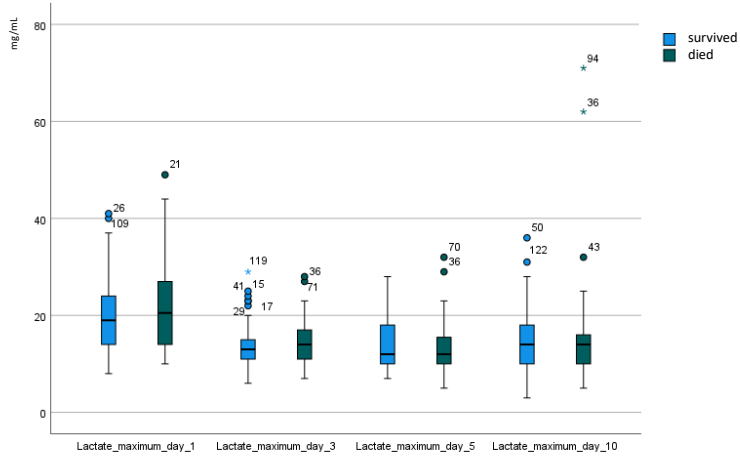


Abbildung 34: Box-Plot Laktat Maximum

7.2.2 Labor

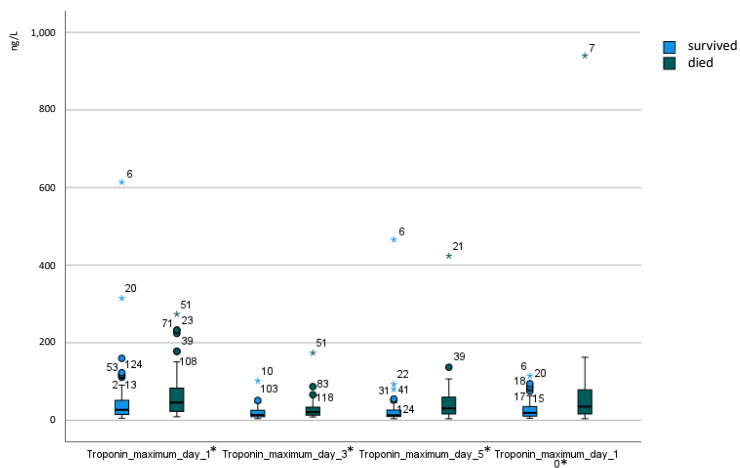


Abbildung 35: Box-Plot Troponin Maximum

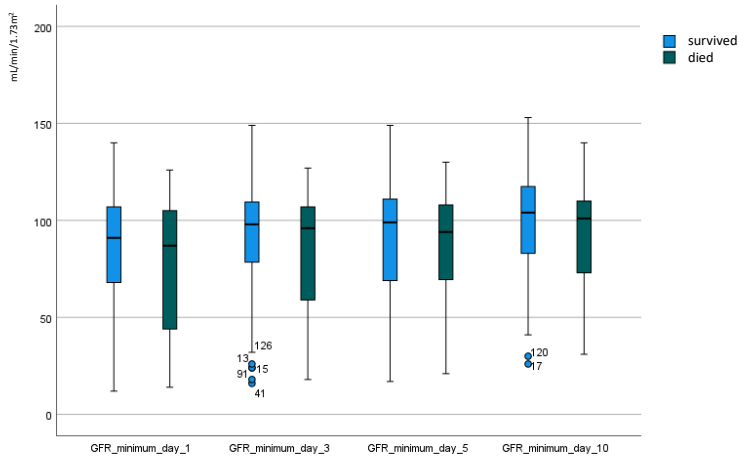


Abbildung 36: Box-Plot GFR Minimum

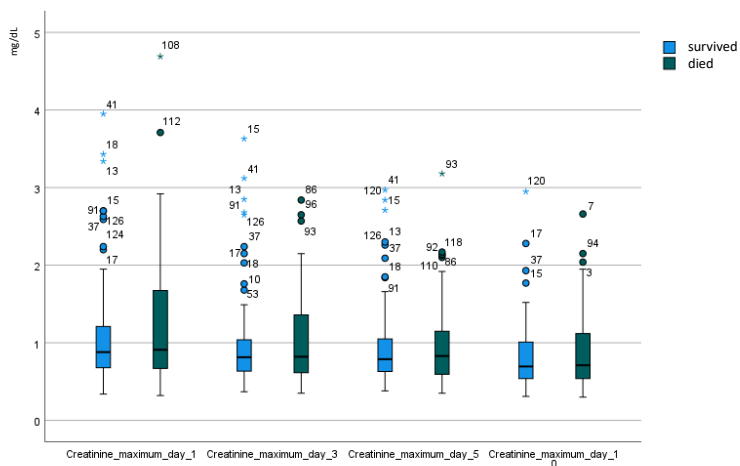


Abbildung 37: Box-Plot Kreatinin Maximum

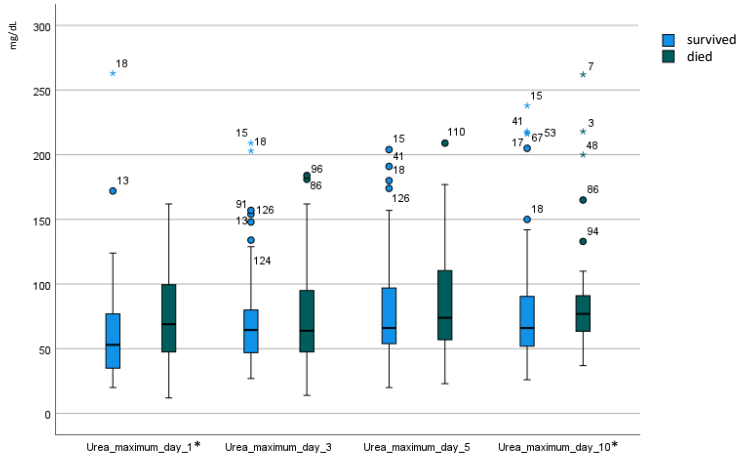


Abbildung 38: Box-Plot Harnstoff Maximum

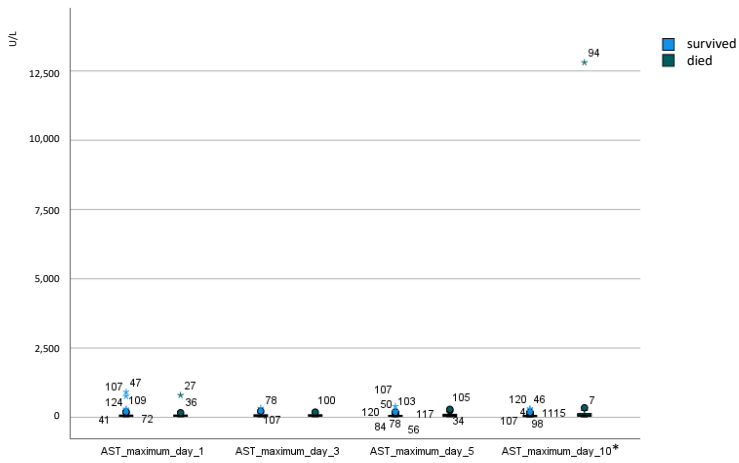


Abbildung 39: Box-Plot AST Maximum

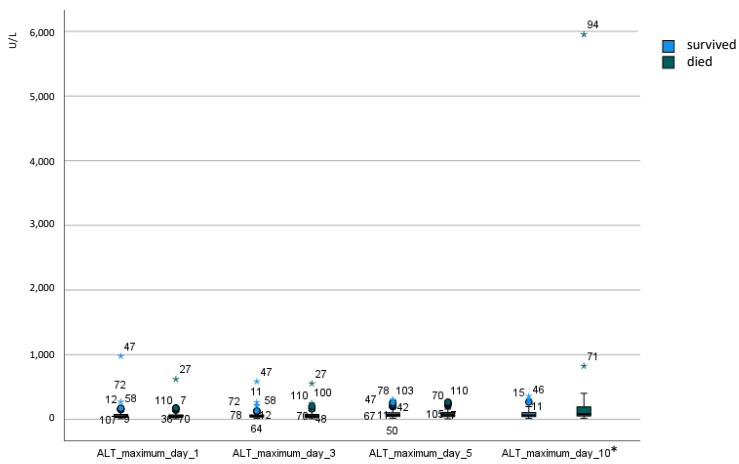


Abbildung 40: Box-Plot ALT Maximum

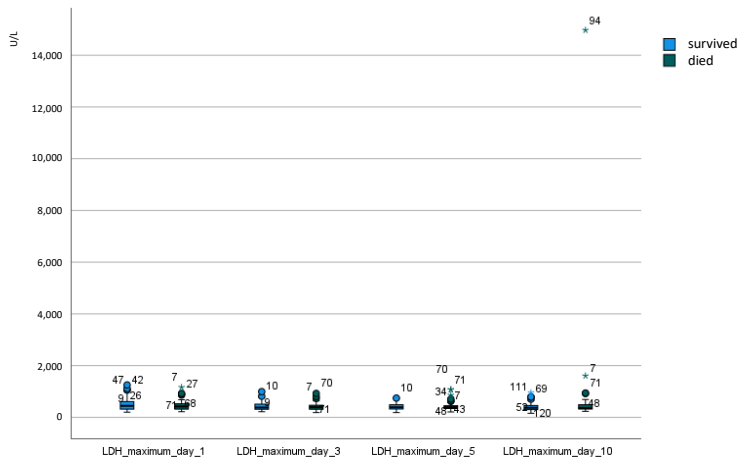


Abbildung 41: Box-Plot LDH Maximum

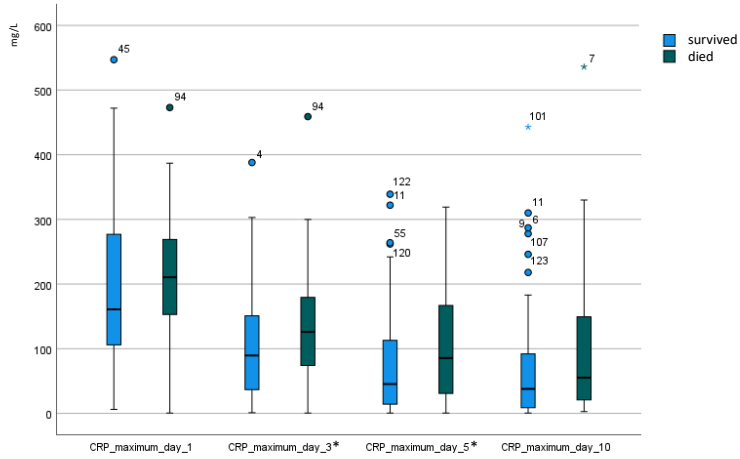


Abbildung 42: Box-Plot C-reaktives Protein Maximum

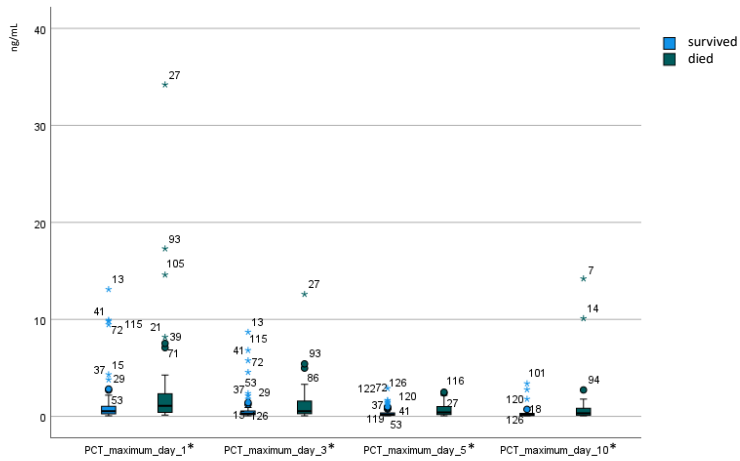


Abbildung 43: Box-Plot Procalcitonin Maximum

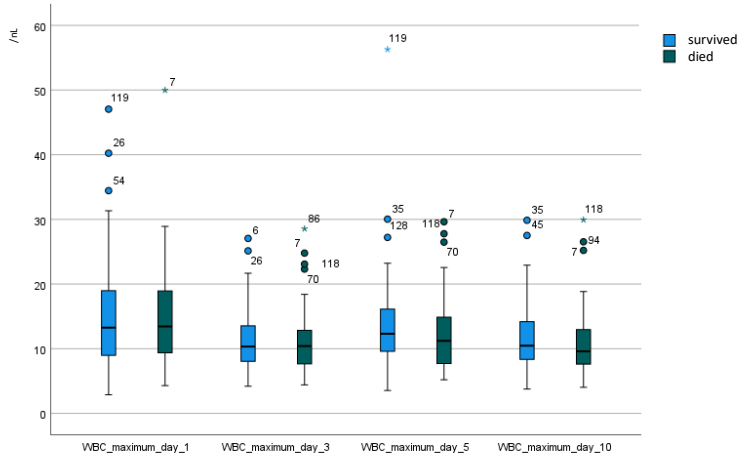


Abbildung 44: Box-Plot Leukozyten Maximum

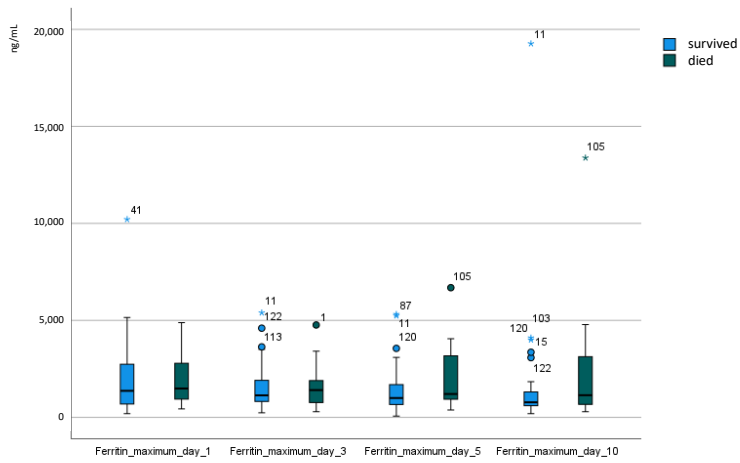


Abbildung 45: Box-Plot Ferritin Maximum

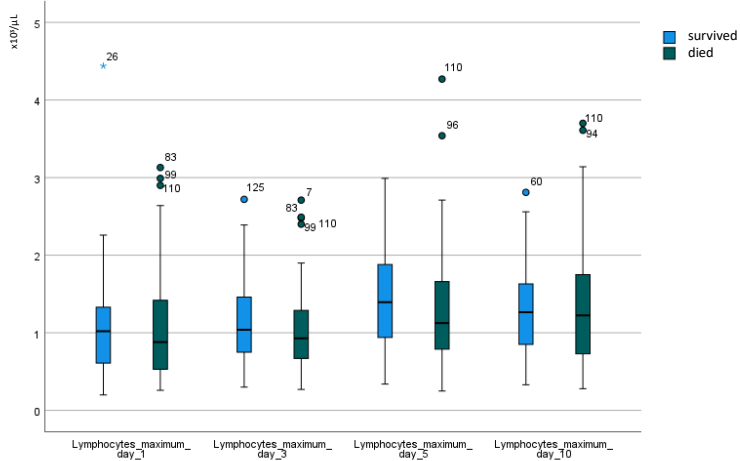


Abbildung 46: Box-Plot Lymphozyten Maximum

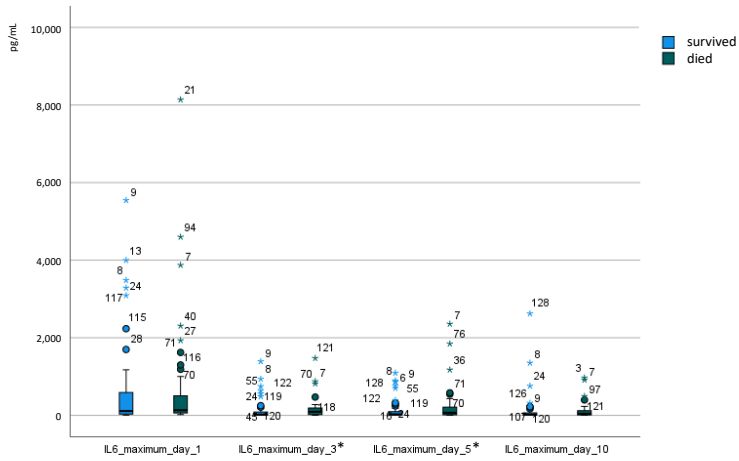


Abbildung 47: Box-Plot Interleukin 6 Maximum

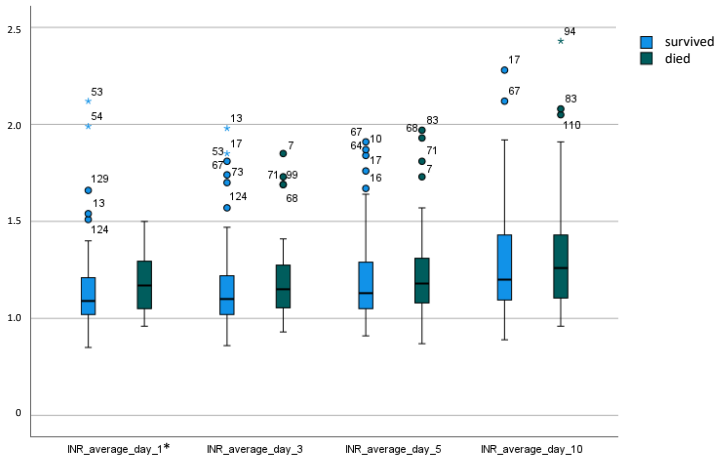


Abbildung 48: Box-Plot INR Durchschnitt

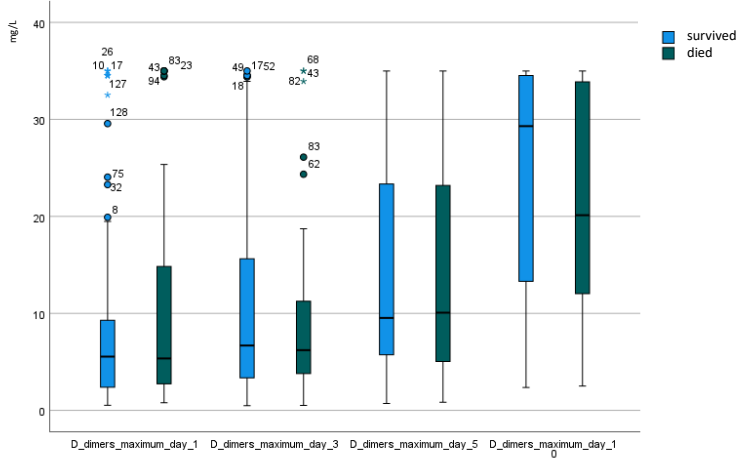


Abbildung 49: Box-Plot D-Dimere Maximum

7.2.3 Kreislauf

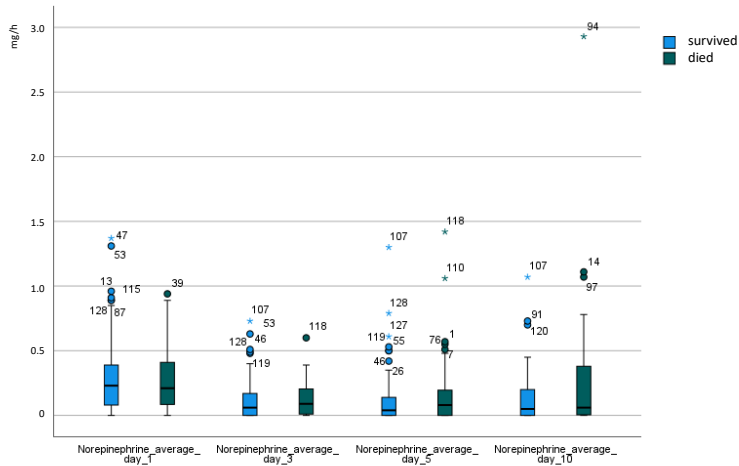


Abbildung 50: Box-Plot Norepinephrin Durchschnitt

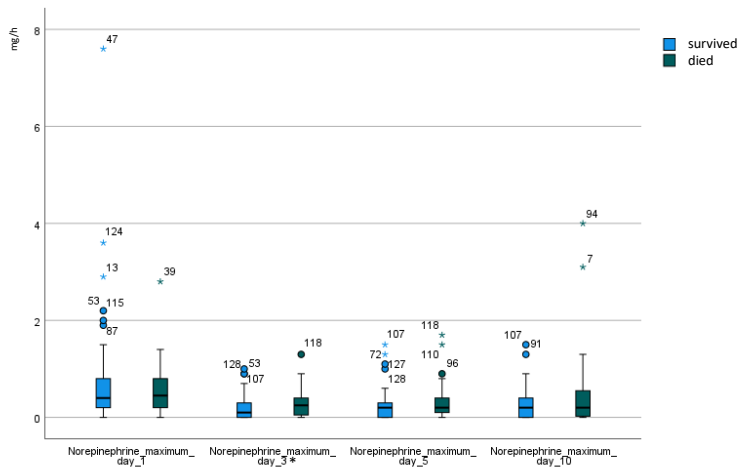


Abbildung 51: Box-Plot Norepinephrin Maximum

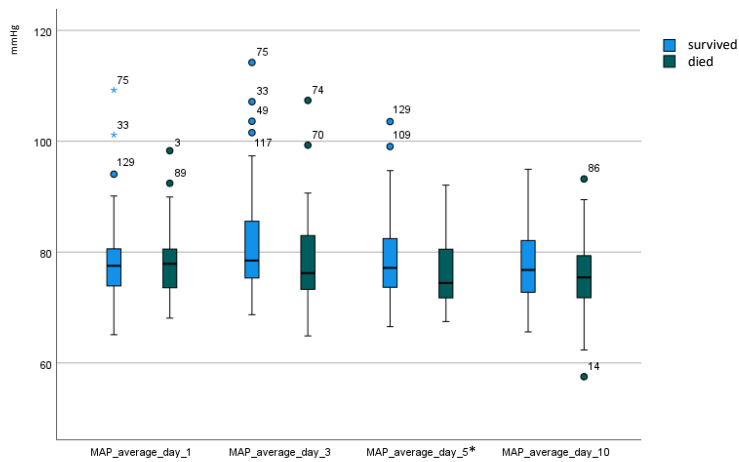


Abbildung 52: Box-Plot MAP Durchschnitt

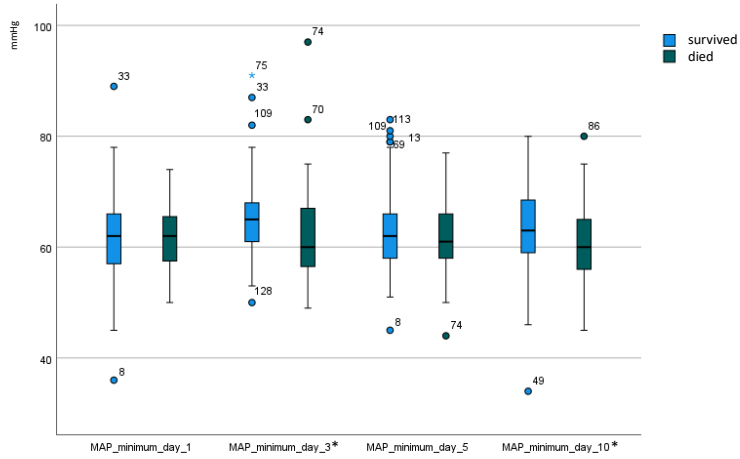


Abbildung 53: Box-Plot MAP Minimum

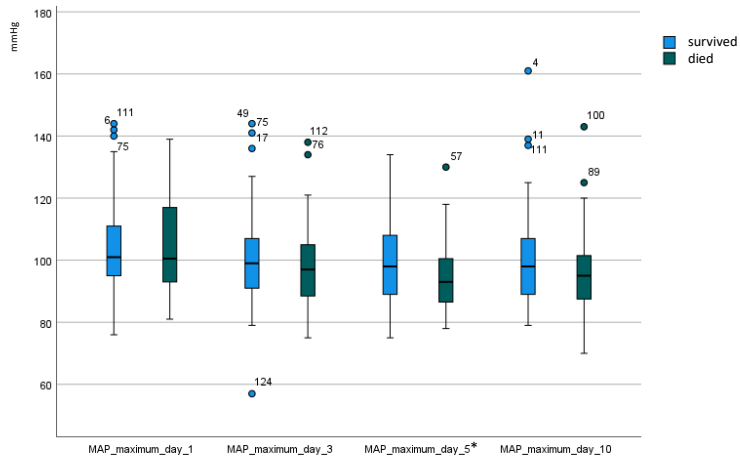


Abbildung 54: Box-Plot MAP Maximum

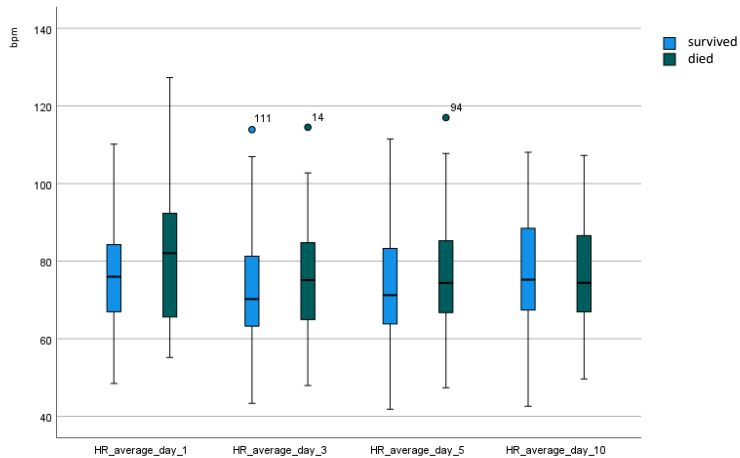


Abbildung 55: Box-Plot Herzfrequenz Durchschnitt

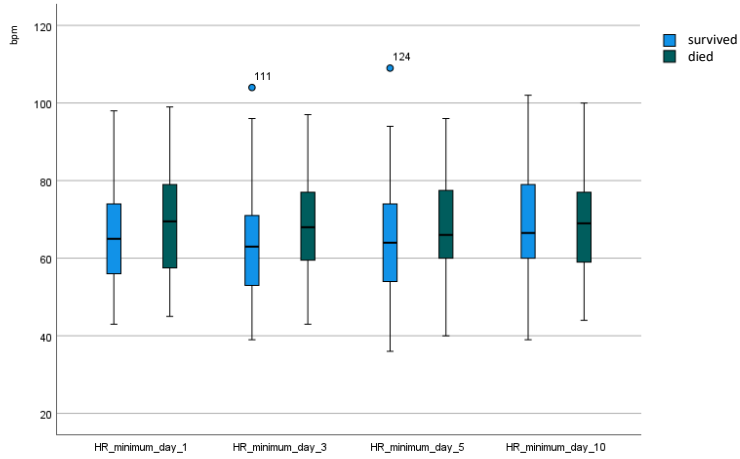


Abbildung 56: Box-Plot Herzfrequenz Minimum

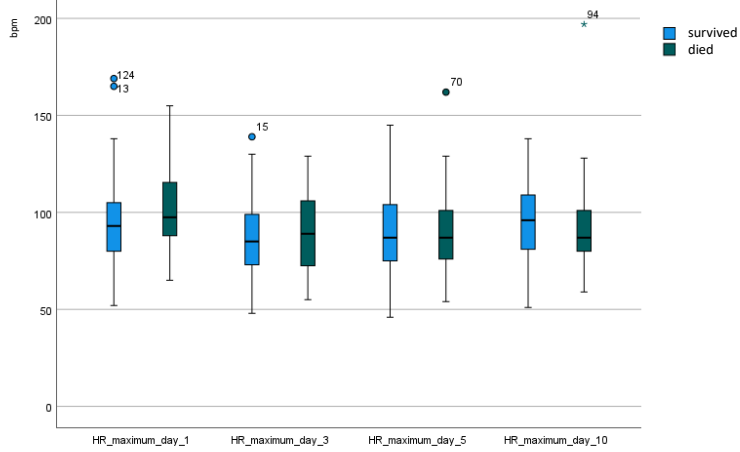


Abbildung 57: Box-Plot Herzfrequenz Maximum

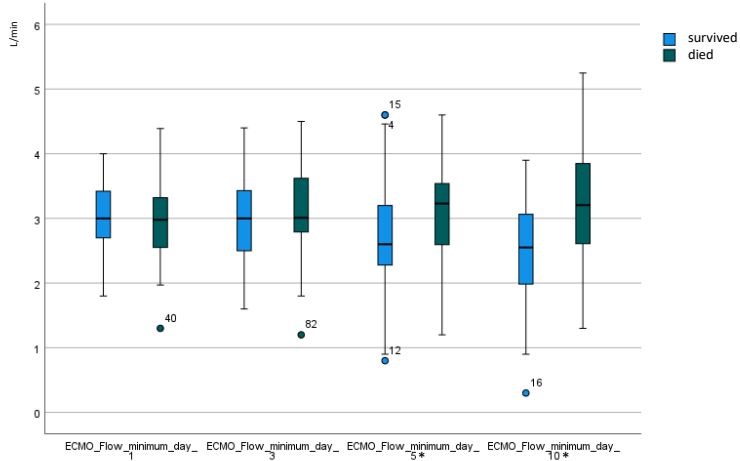


Abbildung 58: Box-Plot Pumpenfluss Minimum

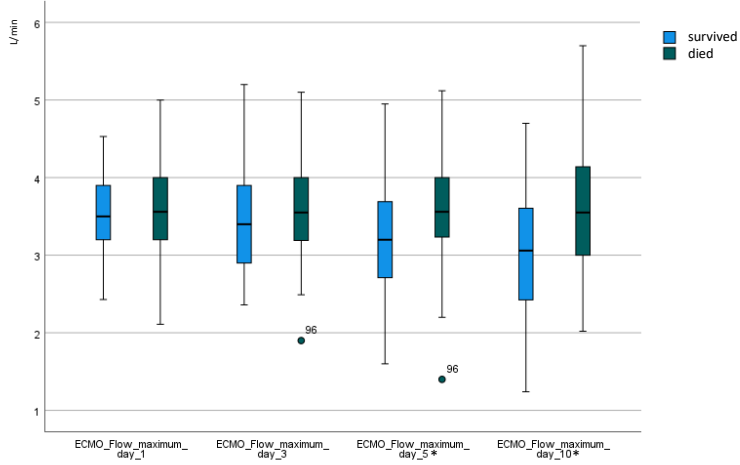


Abbildung 59: Box-Plot Pumpenfluss Maximum

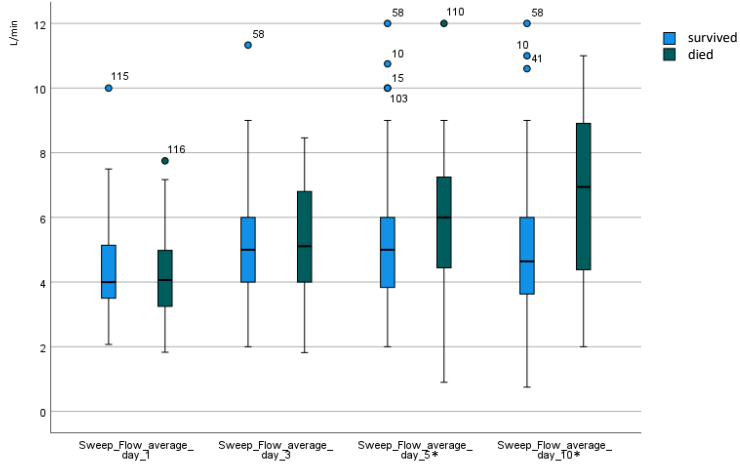


Abbildung 60: Box-Plot Sweep-Gas-Flussrate Durchschnitt

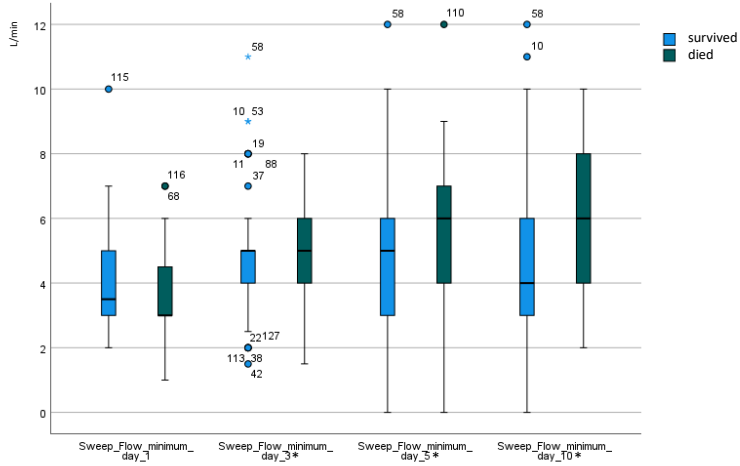


Abbildung 61: Box-Plot Sweep-Gas-Flussrate Minimum

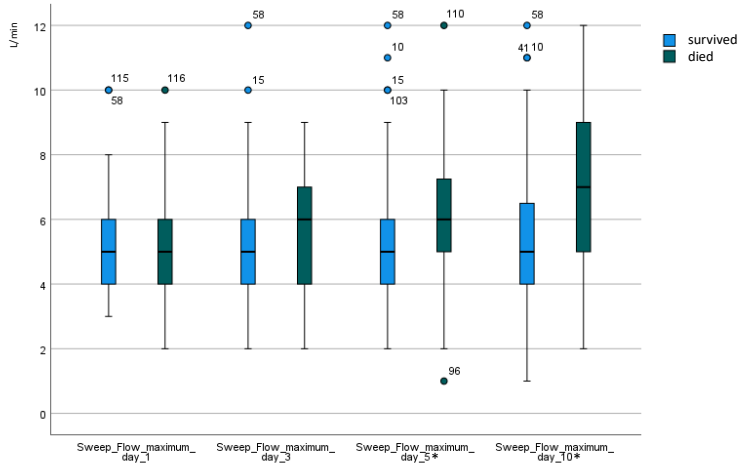


Abbildung 62: Box-Plot Sweep-Gas-Flussrate Maximum

7.2.4 Beatmung

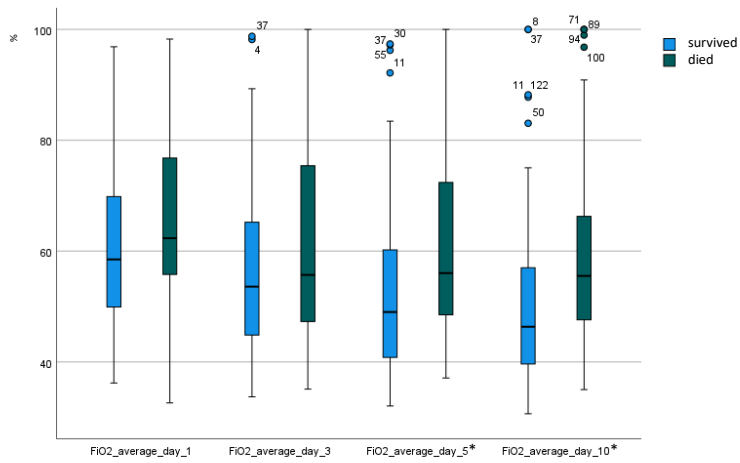


Abbildung 63: Box-Plot inspiratorische Sauerstofffraktion Durchschnitt

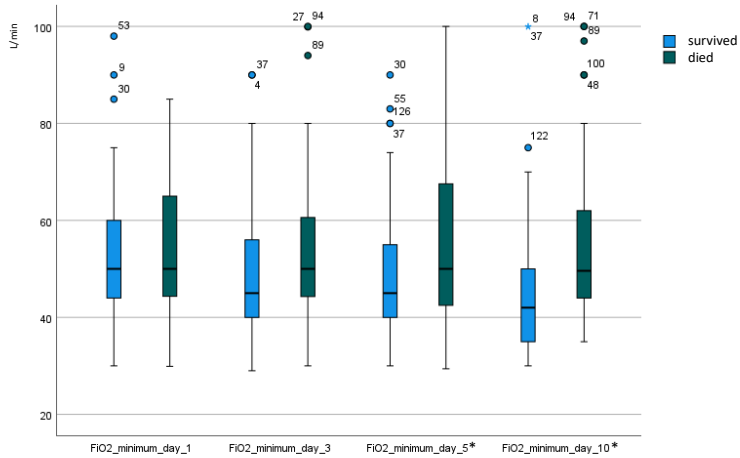


Abbildung 64: Box-Plot inspiratorische Sauerstofffraktion Minimum

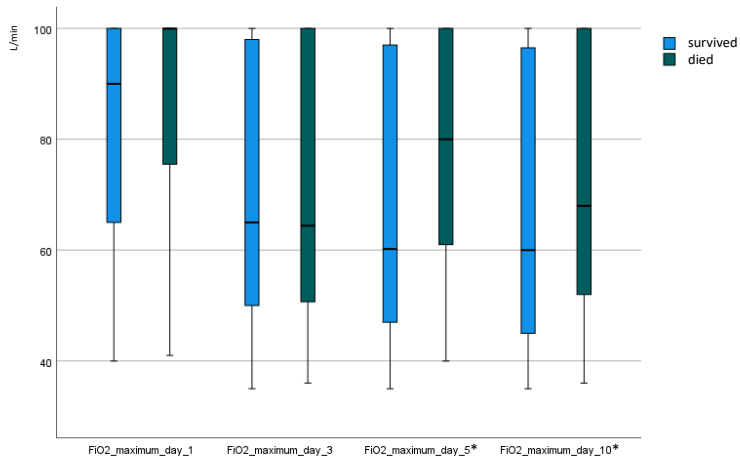


Abbildung 65: Box-Plot inspiratorische Sauerstofffraktion Maximum

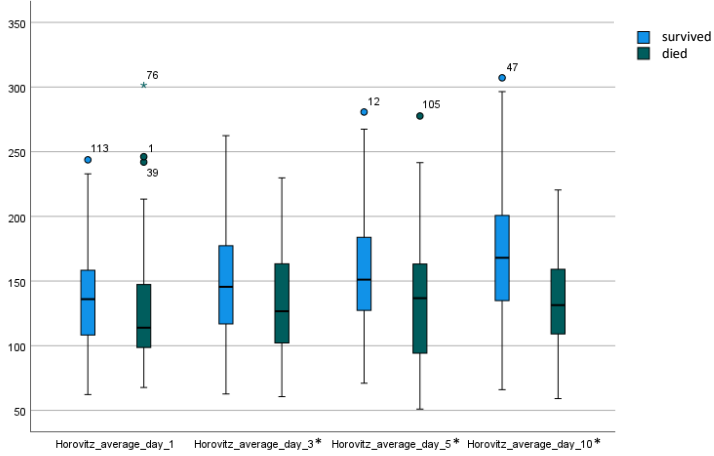


Abbildung 66: Box-Plot Horovitz-Index Durchschnitt

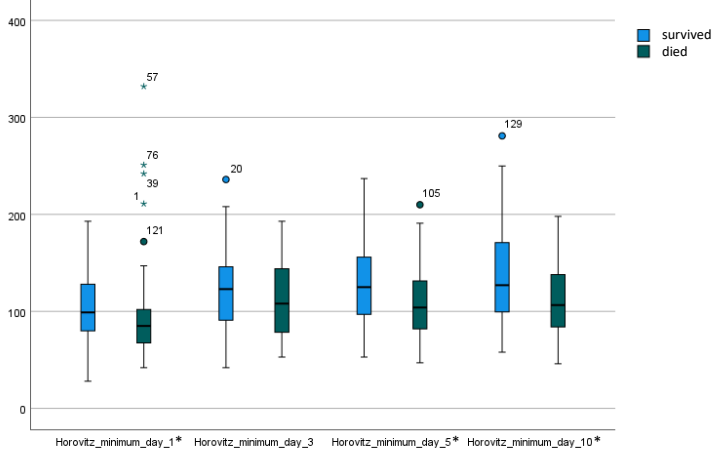


Abbildung 67: Box-Plot Horovitz-Index Minimum

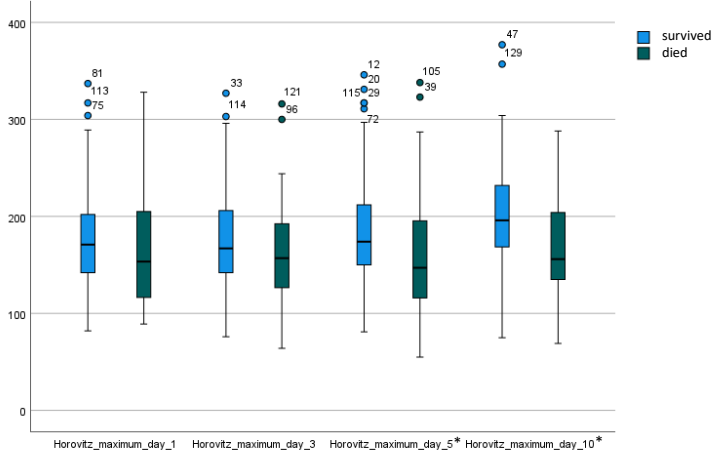


Abbildung 68: Box-Plot Horovitz-Index Maximum

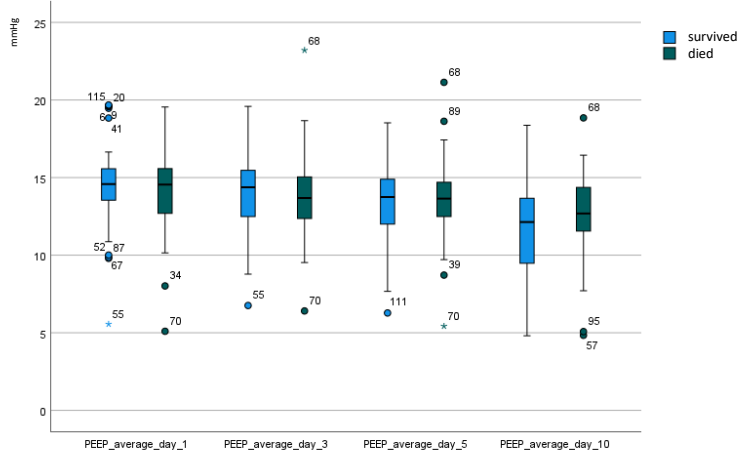


Abbildung 69: Box-Plot PEEP Durchschnitt

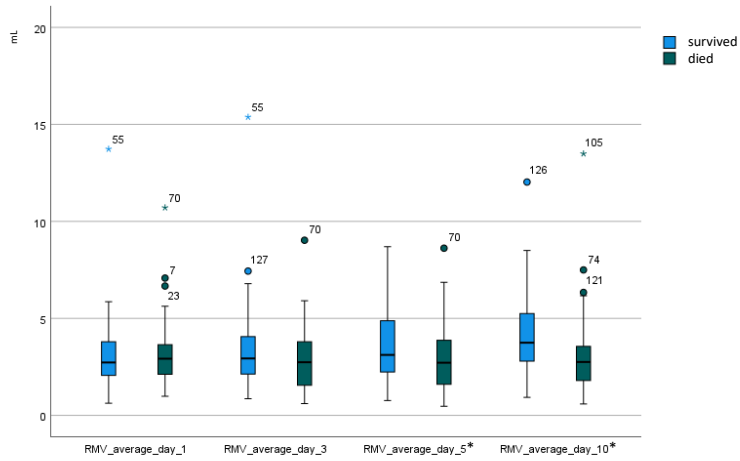


Abbildung 70: Box-Plot Atemminutenvolumen Durchschnitt

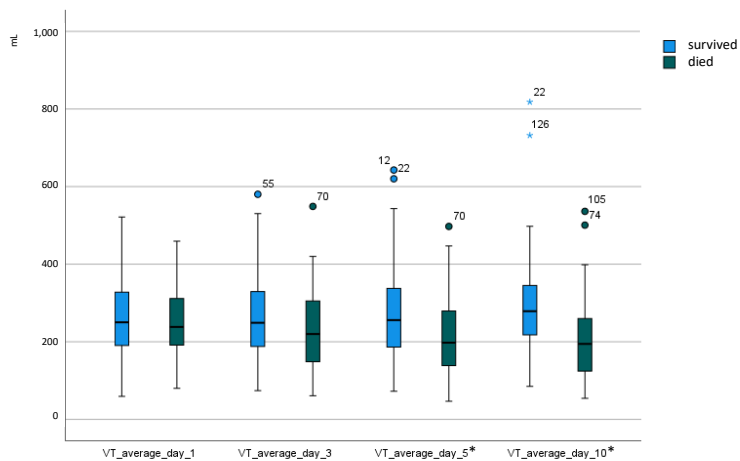


Abbildung 71: Box-Plot Tidalvolumen Durchschnitt

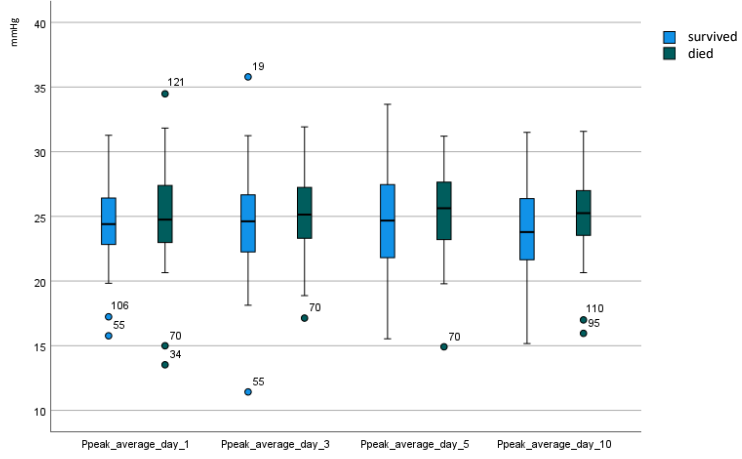


Abbildung 72: Box-Plot p_{peak} Durchschnitt

7.2.5 ITS-Scores

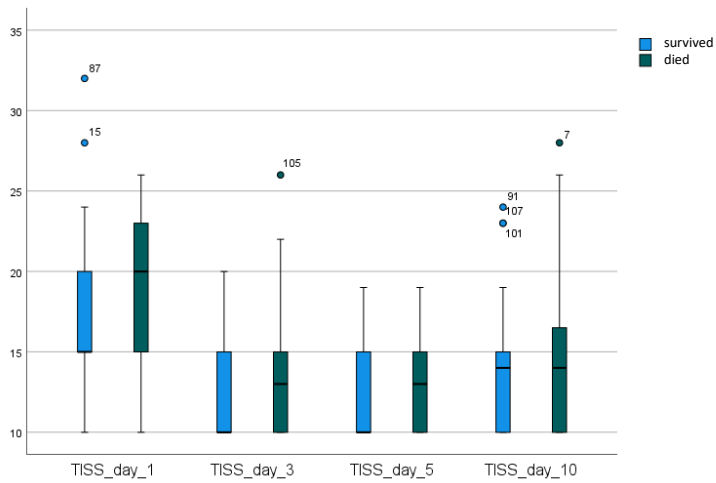


Abbildung 73: Box-Plot TISS

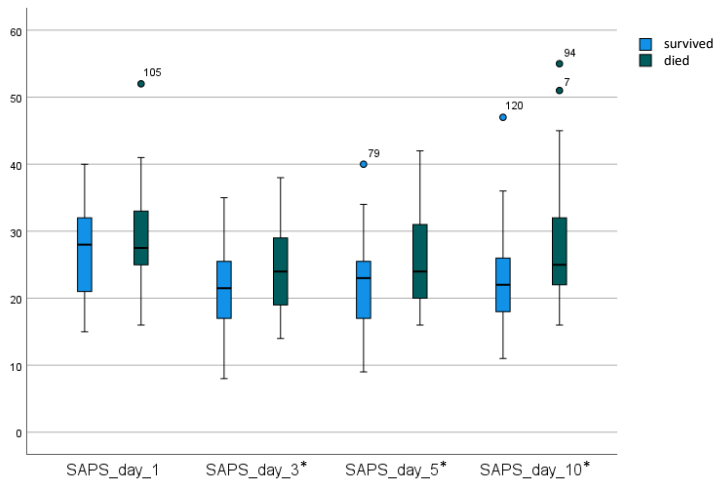


Abbildung 74: Box-Plot SAPS

8 Verzeichnisse

8.1 Tabellen

Tabelle 1: Klassifikation des SARS-CoV-2-Virus (3)	7
Tabelle 2: Kategorien Vorerkrankungen.....	27
Tabelle 3: Analyse Parameter initial	28
Tabelle 4: Analyse Verlauf Arterielle Blutgasanalyse	30
Tabelle 5: Analyse Verlauf Labor	32
Tabelle 6: Analyse Verlauf Kreislauf.....	34
Tabelle 7: Analyse Verlauf Beatmung	35
Tabelle 8: Analyse Verlauf ITS-Scores.....	36

8.2 Abbildungen

Abbildung 1: Häufigkeiten der Symptome während der ersten Welle (7).....	8
Abbildung 2: Flowchart Patientenkollektiv	18
Abbildung 3: Outcome	26
Abbildung 4: Todesursache	26
Abbildung 5: Box-Plot pH Durchschnitt	37
Abbildung 6: Box-Plot Sauerstoffpartialdruck Minimum	38
Abbildung 7: Box-Plot Thrombozyten Durchschnitt	38
Abbildung 8: Box-Plot Pumpenfluss Durchschnitt	39
Abbildung 9: Kaplan-Meier-Kurve.....	40
Abbildung 10: ROC-Kurve Modell initial	42
Abbildung 11: ROC-Kurve Modell Tag 10	44
Abbildung 12: Genehmigung der Ethikkommission Seite 1.....	58
Abbildung 13: Genehmigung der Ethikkommission Seite 2.....	59
Abbildung 14: Box-Plot pH Minimum.....	60
Abbildung 15: Box-Plot pH Maximum.....	60
Abbildung 16: Box-Plot Bikarbonat Durchschnitt.....	60
Abbildung 17: Box-Plot Bikarbonat Minimum	61
Abbildung 18: Box-Plot Bikarbonat Maximum	61
Abbildung 19: Box-Plot Base Excess Durchschnitt	61
Abbildung 20: Box-Plot Base Excess Minimum.....	62
Abbildung 21: Box-Plot Base Excess Maximum.....	62
Abbildung 22: Box-Plot Chlorid Durchschnitt.....	62
Abbildung 23: Box-Plot Chlorid Minimum	63
Abbildung 24: Box-Plot Chlorid Maximum.....	63
Abbildung 25: Box-Plot Sauerstoffpartialdruck Durchschnitt	63

Abbildung 26: Box-Plot Sauerstoffpartialdruck Maximum	64
Abbildung 27: Box-Plot Kohlenstoffdioxidpartialdruck Durchschnitt	64
Abbildung 28: Box-Plot Kohlenstoffdioxidpartialdruck Minimum	64
Abbildung 29: Box-Plot Kohlenstoffdioxidpartialdruck Maximum	65
Abbildung 30: Box-Plot Hämoglobin Durchschnitt.....	65
Abbildung 31: Box-Plot Hämoglobin Minimum	65
Abbildung 32: Box-Plot Hämoglobin Maximum	66
Abbildung 33: Box-Plot Laktat Durchschnitt	66
Abbildung 34: Box-Plot Laktat Maximum.....	66
Abbildung 35: Box-Plot Troponin Maximum	67
Abbildung 36: Box-Plot GFR Minimum.....	67
Abbildung 37: Box-Plot Kreatinin Maximum	67
Abbildung 38: Box-Plot Harnstoff Maximum.....	68
Abbildung 39: Box-Plot AST Maximum	68
Abbildung 40: Box-Plot ALT Maximum.....	68
Abbildung 41: Box-Plot LDH Maximum	69
Abbildung 42: Box-Plot C-reaktives Protein Maximum.....	69
Abbildung 43: Box-Plot Procalcitonin Maximum.....	69
Abbildung 44: Box-Plot Leukozyten Maximum	70
Abbildung 45: Box-Plot Ferritin Maximum	70
Abbildung 46: Box-Plot Lymphozyten Maximum.....	70
Abbildung 47: Box-Plot Interleukin 6 Maximum.....	71
Abbildung 48: Box-Plot INR Durchschnitt.....	71
Abbildung 49: Box-Plot D-Dimere Maximum	71
Abbildung 50: Box-Plot Norepinephrin Durchschnitt	72
Abbildung 51: Box-Plot Norepinephrin Maximum.....	72

Abbildung 52: Box-Plot MAP Durchschnitt	72
Abbildung 53: Box-Plot MAP Minimum.....	73
Abbildung 54: Box-Plot MAP Maximum.....	73
Abbildung 55: Box-Plot Herzfrequenz Durchschnitt	73
Abbildung 56: Box-Plot Herzfrequenz Minimum.....	74
Abbildung 57: Box-Plot Herzfrequenz Maximum.....	74
Abbildung 58: Box-Plot Pumpenfluss Minimum.....	74
Abbildung 59: Box-Plot Pumpenfluss Maximum.....	75
Abbildung 60: Box-Plot Sweep-Gas-Flussrate Durchschnitt	75
Abbildung 61: Box-Plot Sweep-Gas-Flussrate Minimum.....	75
Abbildung 62: Box-Plot Sweep-Gas-Flussrate Maximum.....	76
Abbildung 63: Box-Plot inspiratorische Sauerstofffraktion Durchschnitt.....	77
Abbildung 64: Box-Plot inspiratorische Sauerstofffraktion Minimum	77
Abbildung 65: Box-Plot inspiratorische Sauerstofffraktion Maximum	77
Abbildung 66: Box-Plot Horovitz-Index Durchschnitt.....	78
Abbildung 67: Box-Plot Horovitz-Index Minimum	78
Abbildung 68: Box-Plot Horovitz-Index Maximum	78
Abbildung 69: Box-Plot PEEP Durchschnitt	79
Abbildung 70: Box-Plot Atemminutenvolumen Durchschnitt	79
Abbildung 71: Box-Plot Tidalvolumen Durchschnitt.....	79
Abbildung 72: Box-Plot p_{peak} Durchschnitt.....	80
Abbildung 73: Box-Plot TISS	81
Abbildung 74: Box-Plot SAPS	81

8.3 Abkürzungen

aHT	arterielle Hypertonie
AKI	Acute kidney injury
ALT	Alanin-Aminotransferase
AMV	Atemminutenvolumen
ARDS	Acute respiratory distress syndrome
ASA	Acetylsalicyl acid
AST	Aspartat-Aminotransferase
av	Average
AVRT	atrioventrikuläre Reentrytachykardie
BE	Base Excess
BMI	Body-Mass-Index
CI	Confidence interval
CKD	Chronic kidney disease
Cl ⁻	Chlorid
CO ₂	Kohlenstoffdioxid
COVID-19	Coronavirus disease 2019
COPD	Chronic obstructive pulmonary disease
CPAP	Continuous positive airway pressure
Crea	Creatinine
CRP	C-reaktives Protein
DCM	Dilated cardiomyopathy
D-Dim.	D-Dimere
DM	Diabetes mellitus
ECMO	Extrakorporale Membranoxygenierung
ECMO_Flow	Pumpenflussrate der ECMO

ELSO	Extracorporeal Life Support Organization
FiO ₂	inspiratorische Sauerstofffraktion
flow	Pumpenflussrate der ECMO
GFR	glomeruläre Filtrationsrate
H ₂ O	Wasser
Hb	Hämoglobin
HCO ₃ ⁻	Bikarbonat
HFNC	High flow nasal cannula
HR	Heart rate
HV	Horovitz-Index
ICU	Intensive care unit
IL-6/IL6	Interleukin 6
INR	International normalized ratio
ITS	Intensivstation
JAK	Januskinase
KH	Krankenhaus
LDH	Laktat-Dehydrogenase
Lymphos	Lymphozyten
m	männlich
MAP	Mean arterial pressure
Max / max	Maximum
MD	Mean difference
Min / min	Minimum
Nor/Norepi	Norepinephrin
O ₂	Sauerstoff
paO ₂	arterieller Sauerstoffpartialdruck

$p_a\text{CO}_2$	arterieller Kohlenstoffdioxidpartialdruck
PCT	Procalcitonin
PEEP	Positive end-expiratory pressure
p_{mean}	Pressure mean (Beatmungsmitteldruck)
p_{peak}	Pressure peak (Beatmungsspitzenruck)
PRESERVE	Predicting death for severe ARDS on VV-ECMO
PRESET	Prediction of survival on ECMO therapy
PROWISS	Projekt und Wissenschaft
PTCA	Percutaneous transluminal coronary angioplasty
RESP	Respiratory ECMO survival prediction
RKI	Robert Koch-Institut
RMV	Respiratory minute volume
RNA	Ribonucleic acid
ROC	Receiver operating characteristic
RT-PCR	Real time polymerase chain reaction
SAPS	Simplified acute physiology score
SARS-CoV-2	Severe acute respiratory syndrome coronavirus type 2
SD	Standard deviation
SOFA	Sequential organ failure assessment
$S_p\text{O}_2$	Sauerstoffsättigung
sweep	Sweep-Gas-Flussrate
Sweep_Flow	Sweep-Gas-Flussrate
TEP	Totalendoprothese
TISS	Therapeutic intervention scoring system
Trop	Troponin T
UKR	Universitätsklinikum Regensburg

V.	Vena
VA	veno-arteriell
VT	Tidalvolumen
VV	veno-venös
w	weiblich
WBC	White blood cells

9 Literatur

1. MacLaren G, Fisher D, Brodie D. Preparing for the Most Critically Ill Patients With COVID-19: The Potential Role of Extracorporeal Membrane Oxygenation. *JAMA* 2020; 323(13):1245–6. doi: 10.1001/jama.2020.2342.
2. Deutsches Zentrum für Infektionsforschung e.V. SARS-CoV-2; 2022 [Stand: 15.04.2023]. Verfügbar unter: <https://www.dzif.de/de/glossar/sars-cov-2>.
3. Robert Koch-Institut. SARS-CoV-2: Virologische Basisdaten sowie Virusvarianten; 2022 [Stand: 15.04.2023]. Verfügbar unter: https://www.rki.de/DE/Content/InfAZ/N/Neuartiges_Coronavirus/Virologische_Basisdaten.html;jsessionid=5CDA8E1F19382083C9ABE6783E554C68.internet062?nn=13490888.
4. Asadi S, Bouvier N, Wexler AS, Ristenpart WD. The coronavirus pandemic and aerosols: Does COVID-19 transmit via expiratory particles? *Aerosol Sci Technol* 2020; 54(6):635–8. doi: 10.1080/02786826.2020.1749229.
5. Deutsche Gesellschaft für Internistische Intensivmedizin und Notfallmedizin (DGIIN), Deutsche Interdisziplinäre Vereinigung für Intensiv- und Notfallmedizin (DIVI), Deutsche Gesellschaft für Pneumologie und Beatmungsmedizin (DGP), Deutsche Gesellschaft für Infektiologie (DGI). S3-Leitlinie - Empfehlungen zur Therapie von Patienten mit COVID-19: Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF) e.V.; 2023 [Stand: 15.04.2023]. Verfügbar unter: https://register.awmf.org/assets/guidelines/113-001LGI_S3_Empfehlungen-zur-stationaeren-Therapie-von-Patienten-mit-COVID-19_2023-03.pdf.
6. Robert Koch-Institut. Hinweise zur Testung von Patientinnen und Patienten auf SARS-CoV-2; 2022 [Stand: 15.04.2023]. Verfügbar unter: https://www.rki.de/DE/Content/InfAZ/N/Neuartiges_Coronavirus/Vorl_Testung_nCoV.html?nn=13490888#doc13490982bodyText23.
7. Schilling J, Lehfeld A-S, Schumacher D, Ulrich A, Diercke M, Buda S et al. Krankheitsschwere der ersten COVID-19-Welle in Deutschland basierend auf den Meldungen gemäß Infektionsschutzgesetz. *J Health Monit* 2020; 5(S11):2–20. doi: 10.25646/7169.

8. Robert Koch-Institut. Epidemiologischer Steckbrief zu SARS-CoV-2 und COVID-19; 2021 [Stand: 15.04.2023]. Verfügbar unter: https://www.rki.de/DE/Content/InfAZ/N/Neuartiges_Coronavirus/Steckbrief.html?n=13490888#doc13776792bodyText15.
9. Ortolan A, Lorenzin M, Felicetti M, Doria A, Ramonda R. Does gender influence clinical expression and disease outcomes in COVID-19? A systematic review and meta-analysis. *Int J Infect Dis* 2020; 99:496–504. doi: 10.1016/j.ijid.2020.07.076.
10. Treskova-Schwarzbach M, Haas L, Reda S, Pilic A, Borodova A, Karimi K et al. Pre-existing health conditions and severe COVID-19 outcomes: an umbrella review approach and meta-analysis of global evidence. *BMC Med* 2021; 19:212. doi: 10.1186/s12916-021-02058-6.
11. Deutsche Gesellschaft für Kardiotechnik e.V. ECMO / ECLS; 2019 [Stand: 15.04.2023]. Verfügbar unter: <https://dgfkt.de/technik/ecmo-ecls/>.
12. Tonna JE, Abrams D, Brodie D, Greenwood JC, RUBIO Mateo-Sidron JA, Usman A et al. Management of Adult Patients Supported with Venovenous Extracorporeal Membrane Oxygenation (VV ECMO): Guideline from the Extracorporeal Life Support Organization (ELSO). *ASAIO J* 2021; 67(6):601–10. doi: 10.1097/MAT.0000000000001432.
13. Extracorporeal Life Support Organization (ELSO). General Guidelines for all ECLS Cases; 2017 [Stand: 15.04.2023]. Verfügbar unter: https://www.else.org/portals/0/else%20guidelines%20general%20all%20ecls%20version%201_4.pdf.
14. David C-H, Mirabel A, Jehanno A-C, Lebreton G. ECMO: Definitions and Principles. In: Mossadegh C, Combes A, Hrsg. *Nursing Care and ECMO*. 1. Aufl. Cham: Springer; 2017. S. 3–10.
15. Migliari M, Marcolin R, Avalli L, Bombino M. Percutaneous Cannulation: Indication, Technique, and Complications. In: Sangalli F, Patrioniti N, Pesenti A, Hrsg. *ECMO Extracorporeal Life Support in Adults*. 1. Aufl. Milan [u.a.]: Springer; 2014. S. 37–48.

16. Formica F, Mariani S, Paolini G. Surgical Cannulation: Indication, Technique, and Complications. In: Sangalli F, Patroniti N, Pesenti A, Hrsg. ECMO Extracorporeal Life Support in Adults. 1. Aufl. Milan [u.a.]: Springer; 2014. S. 49–63.
17. Reis Miranda D, van Thiel R, Brodie D, Bakker J. Right Ventricular Unloading after Initiation of Venovenous Extracorporeal Membrane Oxygenation. *Am J Respir Crit Care Med* 2015; 191(3):346–8. doi: 10.1164/rccm.201408-1404LE.
18. Hariyanto TI, Japar KV, Kwenandar F, Damay V, Siregar JI, Lugito NPH et al. Inflammatory and hematologic markers as predictors of severe outcomes in COVID-19 infection: A systematic review and meta-analysis. *Am J Emerg Med* 2021; 41:110–9. doi: 10.1016/j.ajem.2020.12.076.
19. Ramanathan K, Shekar K, Ling RR, Barbaro RP, Wong SN, Tan CS et al. Extracorporeal membrane oxygenation for COVID-19: a systematic review and meta-analysis. *Crit Care* 2021; 25:211. doi: 10.1186/s13054-021-03634-1.
20. Bergman ZR, Wothe JK, Alwan FS, Lofrano AE, Tointon KM, Doucette M et al. Risk Factors of Mortality for Patients Receiving Venovenous Extracorporeal Membrane Oxygenation for COVID-19 Acute Respiratory Distress Syndrome. *Surg Infect (Larchmt)* 2021; 22(10):1086–92. doi: 10.1089/sur.2021.114.
21. Kunavarapu C, Yeramaneni S, Melo J, Sterling RK, Huskey LC, Sears L et al. Clinical outcomes of severe COVID-19 patients receiving early VV-ECMO and the impact of pre-ECMO ventilator use. *Int J Artif Organs* 2021; 44(11):861–7. doi: 10.1177/03913988211047604.
22. Wiest C, Philipp A, Lunz D, Steinmann JF, Eissnert C, Kees M et al. Langzeitunterstützung mit veno-venöser extrakorporaler Membranoxygenierung bei Patienten mit COVID-19 – eine retrospektive Analyse des ECMO-Zentrums Regensburg. *Dtsch Arztebl Int* 2023; 120(4):56–7. doi: 10.3238/arztebl.m2022.0354.
23. Dreier E, Malfertheiner MV, Dienemann T, Fisser C, Foltan M, Geismann F et al. ECMO in COVID-19-prolonged therapy needed? A retrospective analysis of outcome and prognostic factors. *Perfusion* 2021; 36(6):582–91. doi: 10.1177/0267659121995997.

24. Giraud R, Legouis D, Assouline B, Charriere A de, Decosterd D, Brunner M-E et al. Timing of VV-ECMO therapy implementation influences prognosis of COVID-19 patients. *Physiol Rep* 2021; 9(3):e14715. doi: 10.14814/phy2.14715.
25. Olivier P-Y, Ottavy G, Hoff J, Auchabie J, Darreau C, Pierrot M. Prolonged time from intubation to cannulation in VV-ECMO for COVID-19: does it really matter? *Crit Care* 2021; 25:385. doi: 10.1186/s13054-021-03800-5.
26. Raff LA, Gallaher JR, Johnson D, Raff EJ, Charles AG, Reid TS. Time to Cannulation after ICU Admission Increases Mortality for Patients Requiring Venovenous ECMO for COVID-19 Associated Acute Respiratory Distress Syndrome. *Ann Surg* 2022; 276(6):e659–e663. doi: 10.1097/SLA.0000000000004683.
27. Natanov R, Kunkel ER, Wiesner O, Haverich A, Wiegmann B, Rümke S et al. Determinants of survival in patients on extracorporeal membrane oxygenation therapy due to severe covid-19. *Perfusion* 2023; 38(7):1393–8. doi: 10.1177/02676591221113135.
28. Gallaher J, Raff L, Schneider A, Reid T, Miller MB, Boddie O et al. The role of ECMO in COVID-19 acute respiratory failure: Defining risk factors for mortality. *Am J Surg* 2023; 225(6):1096–101. doi: 10.1016/j.amjsurg.2022.12.017.
29. Karagiannidis C, Bein T, Welte T. ECMO during the COVID-19 pandemic: moving from rescue therapy to more reasonable indications. *Eur Respir J* 2022; 59(2):2103262. doi: 10.1183/13993003.03262-2021.
30. Zaaqoq A, Sallam T, Merley C, Galloway LA, Desale S, Varghese J et al. The interplay of inflammation and coagulation in COVID-19 Patients receiving extracorporeal membrane oxygenation support. *Perfusion* 2023; 38(2):384–92. doi: 10.1177/02676591211057506.
31. Joshi H, Flanagan M, Subramanian R, Drouin M. Respiratory ECMO Survival Prediction (RESP) Score for COVID-19 Patients Treated with ECMO. *ASAIO J* 2022; 68(4):486–91. doi: 10.1097/MAT.0000000000001640.
32. Powell EK, Lankford AS, Ghneim M, Rabin J, Haase DJ, Dahi S et al. Decreased PRESET-Score corresponds with improved survival in COVID-19 veno-venous extracorporeal membrane oxygenation. *Perfusion* 2023; 38(8):1623–30. doi: 10.1177/02676591221128237.

33. Karagiannidis C, Slutsky AS, Bein T, Windisch W, Weber-Carstens S, Brodie D. Complete countrywide mortality in COVID patients receiving ECMO in Germany throughout the first three waves of the pandemic. *Crit Care* 2021; 25:413. doi: 10.1186/s13054-021-03831-y.
34. Kieninger M, Dietl S, Sinning A, Gruber M, Gronwald W, Zeman F et al. Evaluation of models for prognosing mortality in critical care patients with COVID-19: First- and second-wave data from a German university hospital. *PLoS One* 2022; 17(5):e0268734. doi: 10.1371/journal.pone.0268734.
35. Fogagnolo A, Campo GC, Mari M, Pompei G, Pavasini R, Volta CA et al. The Underestimated Role of Platelets in Severe Infection a Narrative Review. *Cells* 2022; 11(3):424. doi: 10.3390/cells11030424.
36. Lazar M, Barbu EC, Chitu CE, Anghel A-M-J, Niculae C-M, Manea E-D et al. Mortality Predictors in Severe SARS-CoV-2 Infection. *Medicina (Kaunas)* 2022; 58(7):945. doi: 10.3390/medicina58070945.
37. Lebreton G, Schmidt M, Ponnaiah M, Folliguet T, Para M, Guihaire J et al. Extracorporeal membrane oxygenation network organisation and clinical outcomes during the COVID-19 pandemic in Greater Paris, France: a multicentre cohort study. *Lancet Respir Med* 2021; 9(8):851–62. doi: 10.1016/S2213-2600(21)00096-5.
38. Larsen R, Mathes A. *Pocket Guide Beatmung*. 4., überarb. Aufl. Berlin, Heidelberg: Springer; 2021.
39. Kieninger M, Sinning A, Vadász T, Gruber M, Gronwald W, Zeman F et al. Lower blood pH as a strong prognostic factor for fatal outcomes in critically ill COVID-19 patients at an intensive care unit: A multivariable analysis. *PLoS One* 2021; 16(9):e0258018. doi: 10.1371/journal.pone.0258018.
40. Larsen R. Störungen des Säure-Basen-Haushalts. In: Larsen R, Fink T, Müller-Wolff T, Hrsg. *Larsens Anästhesie und Intensivmedizin für die Fachpflege*. 10. Aufl., korr. Publikation 2022. Berlin, Heidelberg: Springer; 2021. S. 863–72.
41. Jiritano F, Serraino GF, Cate H ten, Fina D, Matteucci M, Mastroberto P et al. Platelets and extra-corporeal membrane oxygenation in adult patients: a

- systematic review and meta-analysis. *Intensive Care Med* 2020; 46(6):1154–69. doi: 10.1007/s00134-020-06031-4.
42. Abrams D, Baldwin MR, Champion M, Agerstrand C, Eisenberger A, Bacchetta M et al. Thrombocytopenia and extracorporeal membrane oxygenation in adults with acute respiratory failure: a cohort study. *Intensive Care Med* 2016; 42(5):844–52. doi: 10.1007/s00134-016-4312-9.
43. Durak K, Kersten A, Grottke O, Zayat R, Dreher M, Autschbach R et al. Thromboembolic and Bleeding Events in COVID-19 Patients receiving Extracorporeal Membrane Oxygenation. *Thorac Cardiovasc Surg* 2021; 69(6):526–36. doi: 10.1055/s-0041-1725180.
44. Wu X, Li M, Cai Y, Zhai T, Zhang Y, Zhan Q et al. Risk factors for intracranial hemorrhage and mortality in adult patients with severe respiratory failure managed using veno-venous extracorporeal membrane oxygenation. *Chin Med J (Engl)* 2022; 135(1):36–41. doi: 10.1097/CM9.0000000000001719.
45. Molins B, Figueras-Roca M, Valero O, Llorenç V, Romero-Vázquez S, Sibila O et al. C-reactive protein isoforms as prognostic markers of COVID-19 severity. *Front Immunol* 2022; 13:1105343. doi: 10.3389/fimmu.2022.1105343.
46. Wolfisberg S, Gregoriano C, Schuetz P. Procalcitonin for individualizing antibiotic treatment: an update with a focus on COVID-19. *Crit Rev Clin Lab Sci* 2022; 59(1):54–65. doi: 10.1080/10408363.2021.1975637.
47. Kyriazopoulou E, Giamarellos-Bourboulis EJ. Antimicrobial Stewardship Using Biomarkers: Accumulating Evidence for the Critically Ill. *Antibiotics (Basel)* 2022; 11(3):367. doi: 10.3390/antibiotics11030367.
48. Minasyan H. Sepsis: mechanisms of bacterial injury to the patient. *Scand J Trauma Resusc Emerg Med* 2019; 27:19. doi: 10.1186/s13049-019-0596-4.
49. Iwasaki M, Saito J, Zhao H, Sakamoto A, Hirota K, Ma D. Inflammation Triggered by SARS-CoV-2 and ACE2 Augment Drives Multiple Organ Failure of Severe COVID-19: Molecular Mechanisms and Implications. *Inflammation* 2021; 44(1):13–34. doi: 10.1007/s10753-020-01337-3.
50. Galván-Román JM, Rodríguez-García SC, Roy-Vallejo E, Marcos-Jiménez A, Sánchez-Alonso S, Fernández-Díaz C et al. IL-6 serum levels predict severity

- and response to tocilizumab in COVID-19: An observational study. *J Allergy Clin Immunol* 2021; 147(1):72-80.e8. doi: 10.1016/j.jaci.2020.09.018.
51. Lam E, Paz SG, Goddard-Harte D, Pak YN, Fogel J, Rubinstein S. Respiratory involvement parameters in hospitalized COVID-19 patients and their association with mortality and length of stay. *Can J Respir Ther* 2022; 58:1–8. doi: 10.29390/cjrt-2021-057.
52. Schinko H, Funk G-C, Meschkat M, Lamprecht B. Arterielle Blutgasanalyse. *Wien Klin Wochenschr Educ* 2017; 12(1-4):115–30. doi: 10.1007/s11812-017-0085-5.
53. Larsen R. Akute Störungen der Atmung: spezielle Krankheitsbilder. In: Larsen R, Fink T, Müller-Wolff T, Hrsg. *Larsens Anästhesie und Intensivmedizin für die Fachpflege*. 10. Aufl., korr. Publikation 2022. Berlin, Heidelberg: Springer; 2021. S. 831–60.
54. Deutsche Gesellschaft für Internistische Intensivmedizin und Notfallmedizin (DGIIN), Deutsche Interdisziplinäre Vereinigung für Intensiv- und Notfallmedizin (DIVI), Deutsche Gesellschaft für Pneumologie und Beatmungsmedizin (DGP), Deutsche Gesellschaft für Infektiologie (DGI). S3-Leitlinie - Empfehlungen zur Therapie von Patienten mit COVID-19: Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF) e.V.; 2025 [Stand: 12.08.2025]. Verfügbar unter: https://register.awmf.org/assets/guidelines/113-001I_S3_Empfehlungen-zur-Therapie-von-Patienten-mit-COVID-19_2025-07-verlaengert.pdf.
55. Hoang TNA, Byrne A, Quach H-L, Bannister-Tyrrell M, Vogt F. How well do different COVID-19 vaccines protect against different viral variants? A systematic review and meta-analysis. *Trans R Soc Trop Med Hyg* 2025; 119(1):1–12. doi: 10.1093/trstmh/trae082.
56. Moore M, Anderson L, Schiffer JT, Matrajt L, Dimitrov D. Durability of COVID-19 vaccine and infection induced immunity: A systematic review and meta-regression analysis. *Vaccine* 2025; 54:126966. doi: 10.1016/j.vaccine.2025.126966.
57. Zhou G, Dael N, Verweij S, Balafas S, Mubarik S, Oude Rengerink K et al. Effectiveness of COVID-19 vaccines against SARS-CoV-2 infection and severe outcomes in adults: a systematic review and meta-analysis of European studies

published up to 22 January 2024. *Eur Respir Rev* 2025; 34(175):240222. doi: 10.1183/16000617.0222-2024.

58. Buttia C, Llanaj E, Raeisi-Dehkordi H, Kastrati L, Amiri M, Meçani R et al. Prognostic models in COVID-19 infection that predict severity: a systematic review. *Eur J Epidemiol* 2023; 38(4):355–72. doi: 10.1007/s10654-023-00973-x.
59. Tran A, Fernando SM, Rochweg B, Barbaro RP, Hodgson CL, Munshi L et al. Prognostic factors associated with mortality among patients receiving venovenous extracorporeal membrane oxygenation for COVID-19: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Respir Med* 2023; 11(3):235–44. doi: 10.1016/S2213-2600(22)00296-X.
60. Kieninger B, Kilger M, Foltan M, Gruber M, Lunz D, Dienemann T et al. Prognostic factors for favorable outcomes after veno-venous extracorporeal membrane oxygenation in critical care patients with COVID-19. *PLoS One* 2023; 18(1):e0280502. doi: 10.1371/journal.pone.0280502.

10 Danksagung

An dieser Stelle möchte ich mich bei denjenigen Personen bedanken, die mich bei der Arbeit an meiner Dissertation tatkräftig unterstützt haben.

Mein besonderer Dank gilt dabei vor allem meinem Doktorvater, Herrn Prof. Dr. Martin Kieninger, und seiner Frau, Frau Dr. Bärbel Kieninger, die mir beide von Beginn der Arbeit an bis zu den letzten Schritten immer mit Rat und Tat zur Seite standen und eine großartige Betreuung leisteten.

Ebenfalls möchte ich mich bei den Damen und Herren aus der Kardiotechnik am Universitätsklinikum Regensburg, allen voran Herrn Maik Foltan, bedanken, die mir ihre bereits erhobenen Daten zu allen behandelten SARS-CoV-2-Patienten mit ECMO-Therapie zur Verfügung gestellt haben.

Nicht zuletzt möchte ich auch Herrn Dr. Michael Gruber Danke sagen, der mir bei administrativen Dingen stets zur Seite stand.

Meinen Eltern danke ich für ihre unermessliche Geduld und große Unterstützung während der Arbeit an meiner Doktorarbeit, aber auch während meines ganzen Studiums.

Vielen lieben Dank!

11 Lebenslauf

Eidesstattliche Erklärung

Ich, Magdalena Kilger, erkläre hiermit, dass ich die vorliegende Arbeit mit dem Titel „Prädiktive Faktoren für das Outcome von COVID-19-Patienten mit veno-venöser ECMO-Therapie“ 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.

Deggendorf, den 25.09.2025