

Aus der Klinik für Innere Medizin V
Universitätsklinikum des Saarlandes, Homburg/Saar
Direktor: Prof. Dr. med. Dr. rer. nat. Robert Bals

**Extrakorporale Lungenunterstützung: Analyse und vergleichende
Betrachtung dreier Verfahren hinsichtlich ihrer Effektivität und
Auswirkungen auf das Gerinnungssystem und das Überleben**

Dissertation zur Erlangung des Grades eines Doktors der Medizin

**der Medizinischen Fakultät
der UNIVERSITÄT DES SAARLANDES**

2025

vorgelegt von:

Martin Franz Michael Bedersdorfer

geb. am 11.10.1989 in Saarlouis

Tag der Promotion: 27.10.2025

Dekan: Univ.-Prof. Dr. med. dent. Matthias Hannig

Berichterstatter: Univ.-Prof. Dr. med. Philipp M. Lepper
Univ.-Prof. Dr. med. Hermann Eichler

Inhaltsverzeichnis

Abkürzungsverzeichnis	4
1 Zusammenfassung	5
1.1 Deutsche Zusammenfassung	5
1.2 Abstract	7
2 Einleitung	8
2.1 Definition	8
2.1 Geschichte der extrakorporalen Zirkulation	8
2.2 Aufbau und Funktionsweise der ECLS-Systeme	9
2.3 Arten der ECLS-Systeme	9
2.3.1 ECLS im Hochflussbereich (ECMO).....	10
2.3.2 ECLS im Niedrigflussbereich (ECCO ₂ R)	11
2.4 Biokompatibilität der ECLS-Systeme und Heparin	12
2.5 Komplikationen.....	13
2.5.1 Blutungen und weitere Auswirkungen auf das Gerinnungssystem.....	13
2.5.2 Sonstige Komplikationen.....	13
2.6 Acute Respiratory Distress Syndrome (ARDS) und lungenprotektive Beatmung ..	14
2.6.1 ARDS	14
2.6.2 Lungenprotektive Beatmung.....	15
2.7 Scores zur Beurteilung der Krankheitsschwere	16
2.7.1 SAPS II (Simplified Acute Physiology Score II).....	16
2.7.2 Core-10-TISS (Therapeutic Intervention Scoring System).....	16
2.7.3 SOFA-Score (Sequential Organ Failure Assessment Score).....	16
2.8 Fragestellungen.....	18
3 Material und Methoden	19
3.1 Patientenkollektiv	19
3.1.1 Einschlusskriterien	19

3.1.2	Ausschlusskriterien	19
3.2	Für die Studie relevante Daten	19
3.2.1	Gruppeneinteilung	19
3.2.2	Allgemeine Patientendaten	20
3.2.3	Parameter vor und vier bis sechs Stunden nach ECLS-Anlage	20
3.2.4	Tägliche Laborparameter	21
3.2.5	Einmalig erhobene Parameter	22
3.2.6	Transfusionen und Blutprodukte	22
3.2.7	Scores	23
3.3	Überlebenszeitanalyse	23
3.4	Statistische Analyse	24
4	Ergebnisse	25
4.1	Patientenkollektiv	25
4.2	ECLS-Indikationen	26
4.3	Allgemeine Patientencharakteristika	28
4.4	ECLS-Zeitparameter	29
4.5	Laborparameter vor ECLS-Anlage	30
4.6	Scores zur Einschätzung der Krankheitsschwere	31
4.7	Beatmungsformen	31
4.8	Effektivität	32
4.9	Blut- und Gasflüsse	34
4.10	Katecholamine	35
4.11	Verlaufsp Parameter	36
4.12	Heparininduzierte Thrombozytopenie	37
4.13	Transfusionen	37
4.14	Überlebenszeitanalyse	38
5	Diskussion	39
5.1	Beantwortung der Fragestellungen und Diskussion der Ergebnisse	39

5.1.1	Effektivität anhand der Auswirkungen auf Blutgasanalyse und Horowitz-Index.....	39
5.1.2	Auswirkungen auf Thrombozyten, Hämoglobin und Gerinnungsparameter.....	41
5.1.3	Überlebenszeitanalyse und Mortalität.....	49
5.2	Stärken und Schwächen der vorliegenden Arbeit	53
5.3	Ausblick.....	54
6	Literaturverzeichnis	55
7	Abbildungsverzeichnis.....	65
8	Tabellenverzeichnis	66
9	Publikationen	67
10	Danksagung	68
11	Lebenslauf.....	69

Abkürzungsverzeichnis

AECOPD	akut exazerbierte chronisch obstruktive Lungenerkrankung
ALI	Acute Lung Injury
ARDS	Acute Respiratory Distress Syndrome
AT III	Antithrombin III
av	arterio-venös
BiPAP	Biphasic Positive Airway Pressure
BMI	Body-Mass-Index
CO ₂	Kohlenstoffdioxid
COPD	chronisch obstruktive Lungenerkrankung
CRP	C-reaktives Protein
CVVHD	kontinuierliche veno-venöse Hämodialyse
ECCO ₂ R	Extrakorporale Kohlenstoffdioxidentfernung
ECMO	Extrakorporale Membranoxygenierung
EK	Erythrozytenkonzentrat
ELISA	Enzyme-Linked Immunosorbend Assay
ELSO	European Life Support Organization
FFP	Fresh Frozen Plasma
FiO ₂	inspiratorische Sauerstofffraktion
GCS	Glasgow Coma Scale
GOT	Glutamat-Oxalacetat-Transaminase
GPT	Glutamat-Pyruvat-Transaminase
Hb	Hämoglobin
HIT	heparininduzierte Thrombozytopenie
INR	International Normalized Ratio
LDH	Lactatdehydrogenase
LTx	Lungentransplantation
MAD	mittlerer arterieller Blutdruck
O ₂	Sauerstoff
PaCO ₂	arterieller Kohlenstoffdioxidpartialdruck
PaO ₂	arterieller Sauerstoffpartialdruck
PaO ₂ /FiO ₂	Horowitz-Index
PPSB	Prothrombinkonzentrat
aPTT	aktivierte partielle Thromboplastinzeit
RR _{dias.}	diastolischer Blutdruck
RR _{sys.}	systolischer Blutdruck
SAPS II	Simplified Acute Physiology Score II
SOFA	Sequential Organ Failure Assessment Score
TISS	Therapeutic Intervention Scoring System
TK	Thrombozytenkonzentrat
va	veno-arteriell
VILI	Ventilator-Induced Lung Injury
vv	veno-venös
ZNS	zentrales Nervensystem

1 Zusammenfassung

1.1 Deutsche Zusammenfassung

Fragestellung: Bei den extrakorporalen Lungenersatzverfahren sind pumpenlose von pumpengetriebenen sowie Systeme im Hochflussbereich von denen im Niedrigflussbereich zu unterscheiden. Drei dieser Systeme wurden hinsichtlich Effektivität, Auswirkungen auf Gerinnungs- und Hämolyseparameter, Hämoglobinwert, Thrombozytenkonzentration und Überlebensrate verglichen: die arterio-venöse extrakorporale Kohlenstoffdioxidentfernung (avECCO₂R) (Niedrigflussbereich, pumpenlos), die veno-venöse extrakorporale Kohlenstoffdioxidentfernung (vvECCO₂R) (Niedrigflussbereich, pumpengetrieben) und die veno-venöse extrakorporale Membranoxygenierung (vvECMO) (Hochflussbereich, pumpengetrieben).

Methoden: In dieser retrospektiven Single-Center Studie wurden insgesamt 115 Patienten, hiervon 71 Patienten, die mittels vvECMO und je 22 Patienten, die mittels avECCO₂R und vvECCO₂R behandelt wurden, verglichen. Die Effektivität wurde anhand der Blutgasparameter und des Horowitz-Index (PaO₂/FiO₂) vor sowie vier bis sechs Stunden nach Etablierung des Lungenersatzverfahrens analysiert. Hinsichtlich des Hämoglobinwertes, der Thrombozytenkonzentration und der Auswirkungen auf die Gerinnungsparameter wurden die letzten Werte vor mit den Werten der ersten acht Tage der jeweiligen Therapieform verglichen. Für die Überlebenszeitanalyse wurden die Zeitpunkte des Therapiebeginns und des Todes bzw. des letzten Zeitpunktes, zu dem der Patient nachweisbar am Leben war, herangezogen.

Wesentliche Ergebnisse: Die analysierten Systeme bewirkten eine statistisch signifikante Erhöhung des pH-Wertes (avECCO₂R und vvECMO: $p < 0,001$, vvECCO₂R: $p = 0,002$) und Verringerung des arteriellen Kohlenstoffdioxidpartialdruckes (jeweils $p < 0,001$). Bezüglich des arteriellen Sauerstoffpartialdruckes und des Horowitz-Index ergab sich bei der vvECMO-Gruppe eine statistisch signifikante Erhöhung ($p = 0,008$ und $p < 0,001$), bei der vvECCO₂R-Gruppe keine Veränderung und bei der avECCO₂R-Gruppe eine statistisch signifikante Verringerung ($p < 0,001$ und $p = 0,008$). Bei den pumpengetriebenen Systemen fielen Hämoglobinwert und Thrombozytenkonzentration stärker ab als im pumpenlosen System, die Hämolyse überwog ebenfalls. Der Fibrinogenwert fiel bei allen drei Systemen ab. Antithrombin III sowie INR blieben bei allen drei Systemen stabil. Die Überlebensrate beim Einsatz des pumpenlosen Systems stellte sich am niedrigsten dar.

Schlussfolgerungen: Zur suffizienten Kohlenstoffdioxidentfernung sind auch niedrige Blutflüsse ausreichend, da der Effekt vor allem auf dem Gasfluss beruht. Die Oxygenierung hängt hauptsächlich vom Blutfluss ab. Der Kontakt des Blutes mit Fremdoberflächen führt allgemein zu einer Aktivierung des Gerinnungssystems. Diese fällt bei den

pumpengetriebenen Systemen stärker aus. Ursächlich ist hauptsächlich ein größerer Scherstress, der durch die Pumpe verursacht wird. Durch den Scherstress kommt es außerdem zu einem deutlicheren Absinken der Thrombozytenkonzentration sowie einer stärker ausgeprägten Hämolyse mit resultierender Reduktion des Hämoglobinwertes. Eine Verbesserung der Biokompatibilität sowie die Entwicklung von Pumpen mit geringerer Induktion von Scherstress ist ein Ziel für die Zukunft. Die Überlebensrate hängt von vielen unterschiedlichen Faktoren ab und ist bei pumpenlosen Systemen am niedrigsten.

1.2 Abstract

Introduction: In extracorporeal respiratory support different systems are in use: pumpless and pump-driven systems and those with high flow and low flow rate. Three of these were compared regarding effectiveness, effects on coagulation system, hemolysis, hemoglobin level, platelet count and survival rate: arterio-venous extracorporeal carbon dioxide removal (avECCO₂R) (low-flow, pumpless), veno-venous extracorporeal carbon dioxide removal (vvECCO₂R) (low-flow, pump-driven) and veno-venous extracorporeal membrane oxygenation (vvECMO) (high-flow, pump-driven).

Methods: In this retrospective single-center study, a total of 115 patients, including 71 patients treated by vvECMO, 22 patients treated by avECCO₂R and 22 patients treated by vvECCO₂R were compared with each other. The effectiveness was measured on the basis of blood gas analysis and Horowitz index ($\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$) before and six hours after starting the extracorporeal support. Hemoglobin levels, platelet count and effects on the coagulation system were analyzed based on the last values before and those from day one to day eight after starting the device. For the survival analysis, the start of treatment and death of the patient or the last time at which the patients were ascertained alive was used.

Results: All devices caused a statistically significant increase in pH (avECCO₂R and vvECMO: $p < 0,001$, vvECCO₂R: $p = 0,002$) and reduction in arterial partial pressure of carbon dioxide (each $p < 0,001$). Regarding the arterial partial pressure of oxygen and Horowitz index, there was a statistically significant increase in the vvECMO group ($p = 0,008$ and $p < 0,001$), no statistically significant change in the vvECCO₂R group and a statistically significant decrease in the avECCO₂R group ($p < 0,001$ and $p = 0,008$). In the pump-driven systems, hemoglobin levels and platelet count dropped more than in the pumpless system, hemolysis also prevailed. Fibrinogen levels decreased in all three devices. Antithrombin III and INR remained stable. The survival rate was lowest using the pumpless device.

Conclusion: Low blood flows are sufficient for adequate carbon dioxide removal, since the effect is mainly based on gas flow. Oxygenation mainly depends on blood flow. Contact of blood with foreign surfaces generally leads to an activation of the coagulation system. This is more pronounced with pump-driven systems. This is mainly due to greater shear stress caused by the pump. The shear stress also results in a significant reduction in platelet concentration and greater hemolysis resulting in reduction in hemoglobin levels. An improvement in biocompatibility and the development of pumps with lower induction of shear stress is a goal for the future. Survival rate depends on many different factors and is lowest using the pumpless system.

2 Einleitung

2.1 Definition

Im Allgemeinen dienen extrakorporale Organersatzverfahren dazu, die Funktion eines beeinträchtigten Organs künstlich zu ersetzen. In der vorliegenden Arbeit werden extrakorporale Lungenersatzverfahren betrachtet. Dabei wird dem Blut über einen externen Kreislauf Kohlenstoffdioxid (CO_2) entzogen und mit Sauerstoff (O_2) angereichert und je nach Verfahren das Herzkreislaufsystem unterstützt. (BRODIE, BACCHETTA, 2011). Als Oberbegriff wird dies als Extracorporeal Life Support (ECLS) bezeichnet (BROMAN et al., 2019; CONRAD et al., 2018).

2.1 Geschichte der extrakorporalen Zirkulation

Bereits im 19. Jahrhundert gab es erste Überlegungen zu extrakorporalen Lungenersatzverfahren (BÖTTCHER, WOYSCH, 2006). Ende des 19. Jahrhunderts wurde das erste künstliche Kreislaufsystem entwickelt (BÖTTCHER et al., 2000). In den 1930er Jahren begann Gibbon mit den Arbeiten an einer Herz-Lungenmaschine. Der erste erfolgreiche Einsatz am Menschen im Rahmen einer Herzoperation erfolgte im Jahr 1953 (GIBBON, 1978). Bei den frühen Systemen kam das Blut zur Oxygenierung in sogenannten Bubble- und Film-Oxygenatoren noch in direkten Kontakt mit Sauerstoff (LEWANDOWSKI, 2000). 1956 erfolgte die Entwicklung des Membranoxygenators, der das Blut über eine semipermeable Membran von der Gasphase trennt (LEWANDOWSKI, 2000). Damit einher ging die Verwendung des Begriffs „Extrakorporale Membranoxygenierung“ (Extracorporeal Membrane Oxygenation, ECMO). Der erste erfolgreiche Einsatz dieses weiterentwickelten Systems am Erwachsenen fand 1972 statt (HILL et al., 1972), bei Neugeborenen im Jahr 1975 (BARTLETT, 2017a). In den darauffolgenden Jahren konnte in randomisierten, kontrollierten Studien ein Überlebensvorteil mittels ECMO-Therapie im Vergleich zur konventionellen Therapie bei Neugeborenen gezeigt werden (BARTLETT et al., 1985; FIELD et al., 1996). Der Nutzen der ECMO-Therapie bei Neugeborenen ist seitdem unumstritten und die Therapie akzeptiert (BARTLETT et al., 1976; BARTLETT et al., 2000; FIELD et al., 1996). Zur Therapie beim Erwachsenen fehlte jedoch weiterhin die Evidenz. Randomisierte, kontrollierte Studie aus den Jahren 1979 und 1994 ergaben im Vergleich zur konventionellen Therapie keinen signifikanten Überlebensvorteil bei der Behandlung mittels ECMO (MORRIS et al., 1994; ZAPOL et al., 1979). Infolgedessen bestand daher zunächst kein größeres Interesse an dieser Therapieform.

Erst eine kontrollierte, randomisierte Studie aus dem Jahr 2009 deutete auf einen Überlebensvorteil der ECLS-Therapie hin (PEEK et al., 2009). Im Rahmen der Influenzapandemie 2009 (H1N1) kam es zu einem starken Zuwachs der ECLS-Behandlungen und zu einer größeren Akzeptanz der ECLS-Therapie bei Erwachsenen (RUSH et al., 2017). Die Behandlungszahlen sind seitdem nachhaltig angestiegen (THIAGARAJAN et al., 2017).

2.2 Aufbau und Funktionsweise der ECLS-Systeme

Der ECLS-Kreislauf besteht aus mehreren Komponenten. Mittels Gefäßzugängen wird das Blut über Kanülen in den Membranoxygenator geleitet. Dort wird ihm über eine semipermeable Membran Sauerstoff zugefügt und gleichzeitig Kohlenstoffdioxid entzogen. Die Membran wird von einem Gemisch aus Sauerstoff und Luft (sweep gas) umspült. Der Gasfluss (sweep gas flow) lässt sich manuell über den Gasmischer regulieren. Aufgrund der semipermeablen Membran besteht zwischen Blut und Gas kein direkter Kontakt. Über die rückführende Kanüle gelangt das Blut zurück in den Körperkreislauf. Bei pumpengetriebenen Systemen wird der Blutfluss mittels einer Pumpe generiert. Der Blutfluss wird über eine Steuereinheit reguliert. Bei den pumpengetriebenen Systemen ist der Oxygenator zusätzlich mit einem Wärmetauscher verbunden (BRODIE, BACCHETTA, 2011). Bei den pumpenlosen Systemen ist die treibende Kraft der Körperkreislauf (BRUNSTON et al., 1997).

Die CO₂-Elimination hängt primär vom Gasfluss ab, die Oxygenierung hingegen hauptsächlich vom Blutfluss (SCHMIDT et al., 2013). Tierexperimentell zeigte sich, dass theoretisch zur kompletten CO₂-Elimination bereits ein Blutfluss von ca. 500 ml/min ausreicht (BRUNSTON et al., 1997). Eine weitere Studie aus dem Jahr 2017 untersuchte den Zusammenhang zwischen Blutfluss, Membranoberfläche und Grad der Decarboxylierung. Hierbei konnte gezeigt werden, dass bereits bei Flussraten zwischen 750 und 1000 ml pro Minute und Membranoberflächen von ca. 1 m² ein Großteil des Kohlenstoffdioxids entfernt werden kann (KARAGIANNIDIS et al., 2017). Um eine adäquate Oxygenierung des Organismus zu gewährleisten, ist ein Blutfluss von etwa vier bis sieben Liter pro Minute erforderlich (SCHMIDT et al., 2013). Zu beachten ist zudem, dass Blut eine deutlich höhere Transportkapazität für Kohlenstoffdioxid als für Sauerstoff aufweist (NENTWICH, JOHN, 2019).

2.3 Arten der ECLS-Systeme

ECLS-Systeme lassen sich vor allem anhand dreier Merkmale unterscheiden. Ein wesentliches Unterscheidungskriterium sind die Systeme im Hochflussbereich von denen im Niedrigflussbereich. Die Systeme im Hochflussbereich werden klassischerweise als ECMO bezeichnet. Sie werden bei mit Hypoxämien einhergehenden Lungenversagen bzw. bei entsprechender Kanülierung auch bei Kreislaufversagen angewandt. Die Systeme im

Niedrigflussbereich sind dagegen für den Einsatz bei hyperkapnischen Lungenversagen mit dem primären Ziel der CO₂-Entfernung entwickelt worden. Der Begriff Extracorporeal Carbon Dioxide Removal (Extrakorporale Kohlenstoffdioxidentfernung, ECCO₂R) wird diesen Verfahren zugeordnet (BAKER et al., 2012).

Eine weitere Möglichkeit der systematischen Einteilung besteht in der Unterscheidung von pumpengetriebenen und nicht pumpengetriebenen Systemen.

Ferner lassen sich die Systeme anhand der Art der Kanülierung unterscheiden. Dabei wird zwischen der Lage der ziehenden Kanülen und der Lage der rückführenden Kanüle differenziert, welche jeweils im arteriellen (a) oder venösen (v) System liegen kann. So steht zum Beispiel „av“ für arterio-venös. Der erste Buchstabe bezeichnet dabei die ziehende und der zweite die rückführende Kanüle (BROMAN et al., 2019; CONRAD et al., 2018). Die vorliegende Arbeit stützt sich auf die genannten Unterscheidungsmerkmale.

2.3.1 ECLS im Hochflussbereich (ECMO)

Die hier zur Anwendung kommenden Systeme sind pumpengetrieben. Man unterscheidet die veno-venöse (vvECMO) von der veno-arteriellen Variante (vaECMO).

2.3.1.1 vvECMO

Bei der vvECMO liegen beide Kanülen im venösen System. In der Regel führt die ziehende Kanüle durch die rechte, seltener durch die linke Vena femoralis in die Vena cava inferior. Die rückführende Kanüle führt dabei in der Regel durch die rechte Vena jugularis interna und die Vena cava superior zum rechten Vorhof (BRODIE, BACCHETTA, 2011). Als Alternative kann auch eine bicavale Doppellumenkanüle zum Einsatz kommen. Diese hat den Vorteil, dass nur ein Gefäßzugang erforderlich ist. Die Drainage erfolgt aus der Vena cava superior und inferior. Die Rückführung des Blutes erfolgt in den rechten Vorhof (WANG et al., 2008).

2.3.1.2 vaECMO

Eine veno-arterielle Konfiguration wird eingesetzt, wenn zusätzlich zum Gasaustausch eine Kreislaufunterstützung nötig ist. Hier sind die zentrale und die periphere veno-arterielle Konfiguration zu unterscheiden. Bei der zentralen Kanülierung liegt die ziehende Kanüle im rechten Vorhof, die rückführende Kanüle in der Aorta ascendens. Bei der peripheren Variante führt die ziehende Kanüle durch die Vena femoralis oder jugularis interna in die Vena cava superior oder inferior. Das Blut wird über die Arteria femoralis, die Arteria carotis oder die Arteria axillaris in den arteriellen Kreislauf zurückgeführt. Die Kreislaufunterstützung kommt

durch die Lage der rückführenden Kanüle in das arterielle System zustande (LAFÇ et al., 2014).

2.3.2 ECLS im Niedrigflussbereich (ECCO₂R)

Hier sind die pumpenlosen Systeme mit arterio-venöser Kanülierung (avECCO₂) von den pumpengetriebenen Systemen mit veno-venöser Kanülierung (vvECCO₂R) zu unterscheiden (BAKER et al., 2012).

2.3.2.1 avECCO₂R

Die ziehende Kanüle liegt in der Arteria femoralis, die rückführende in der kontralateralen Vena femoralis. Als treibende Kraft dient hier allein der Kreislauf des Patienten (BEIN et al., 2006; RENG et al., 2000).

2.3.2.2 vvECCO₂R

Die Kanülierung erfolgt analog zu der bei der vvECMO-Therapie mit beiden Kanülen im venösen System. Meist kommt jedoch eine Doppellumenkanüle zum Einsatz (FANELLI et al., 2016; MORALES-QUINTEROS et al., 2019; MORELLI et al., 2017).

Eine zusammenfassende Darstellung zeigt nachfolgende Tabelle:

Tabelle 1 Übersicht der einzelnen ECLS-Systeme

Oberbegriff ECLS				
	ECLS im Niedrigflussbereich ECCO ₂ R		ECLS im Hochflussbereich ECMO	
	avECCO ₂ R	vvECCO ₂ R	vvECMO	vaECMO
pumpengetrieben	nein	ja	ja	ja
Indikation	Hyperkapnie	Hyperkapnie	respiratorisches Versagen	Kreislaufversagen
ziehende Kanüle	arteriell	venös	venös	venös
rückführende Kanüle	venös	venös	venös	arteriell

Tabelle modifiziert nach Conrad et al. (CONRAD et al., 2018).

2.4 Biokompatibilität der ECLS-Systeme und Heparin

Im Rahmen der ECLS-Therapie findet eine Interaktion des Blutes mit Fremdoberflächen statt, wodurch das Gerinnungssystem und inflammatorische Prozesse aktiviert werden, die sich gegenseitig verstärken (MILLAR et al., 2016; OLIVER, 2009; PEEK, FIRMIN, 1999; SIMS, WIEDMER, 1991). Daher bedurfte es weiterer Überlegungen, die Biokompatibilität der Systeme über Beschichtungen der Oberflächen zu erhöhen, zum Beispiel mittels Heparin (GOTT et al., 1963). Die gerinnungshemmende Wirkung von Heparin wurde 1916 entdeckt (FOU, 1997). 1983 entwickelten Larm et al. eine suffiziente Methode, mit Blut in Kontakt kommende Oberflächen eines Systems mit Heparin zu beschichten (LARM et al., 1983). Dies war ein bedeutsamer Schritt für die Entwicklung der extrakorporalen Systeme in ihrer heutigen Form. Die erste Behandlung am Menschen mit einem Heparin-beschichteten System erfolgte daraufhin 1987. Die Beschichtung der Oberflächen mit Heparin ermöglichte eine Reduktion der systemischen Heparin-gabe (BINDSLEV et al., 1987).

Eine Studie aus dem Jahr 1999 von Borgdorff et al. zeigte, dass nicht allein der Kontakt des Blutes mit der Fremdoberfläche, sondern auch pumpeninduzierter Scherstress auf die Thrombozytenaggregation einwirkt (BORG DORFF et al., 1999). Dieses Problem konnte bis heute nicht vollständig gelöst werden. Während der extrakorporalen Therapie ist zudem weiterhin eine systemische Antikoagulation, in der Regel mit Heparin, indiziert.

2.5 Komplikationen

2.5.1 Blutungen und weitere Auswirkungen auf das Gerinnungssystem

Störungen des Gerinnungssystems zählen zu den häufigsten Komplikationen der ECLS-Therapie. Bereits in frühen Studien zeigten sich hier blutungsassoziierte Komplikationen (GILLE, BAGNIEWSKI, 1976). Bis heute stellen Blutungsereignisse eine Hauptkomplikation der ECLS-Therapie dar und kommen in bis zu 60 % der ECLS-Fälle vor (AULBRON et al., 2016). Mit am relevantesten und mit großem Einfluss auf das Überleben sind intrakranielle Blutungen (FLETCHER-SANDERSJÖÖ et al., 2017). Diese kommen z.B. bei veno-venöser ECMO in 3,6 bis 19 % der Fälle vor (ARACHCHILLAGE et al., 2018; CAVAYAS et al., 2018). Zurückzuführen sind diese Blutungen unter anderem auf den oben beschriebenen Mechanismus von Biokompatibilität und Scherstress sowie auf die systemische Heparin-gabe. Als weitere das Gerinnungssystem betreffende Komplikationen treten Hämolyse, intravasale disseminierte Gerinnung, Fibrinolyse, akquiriertes Von-Willebrand-Syndrom sowie die heparininduzierte Thrombozytopenie (HIT) hinzu (MURPHY et al., 2015).

Aufgrund der parallel auftretenden Hyperkoagulabilität des Blutes besteht ferner ein Risiko für Thrombosen und Thromboembolien, die in bis zu 46 % der Fälle auftreten (TRUDZINSKI et al., 2016). Diese können dabei nicht nur in situ, sondern auch im ECLS-Kreislauf entstehen (MURPHY et al., 2015).

2.5.2 Sonstige Komplikationen

Eine Metaanalyse von Zangrillo et al. aus dem Jahr 2013 beschreibt unter anderem folgende Komplikationen der vv- und vaECMO-Therapie und deren Häufigkeiten: Nierenversagen mit Dialysepflichtigkeit (52%), Leberversagen (16%), Sepsis (26%) und Komplikationen des zentralen Nervensystems (ZNS) (8%) (ZANGRILLO et al., 2013). Davon zu unterscheiden sind mechanische Komplikationen, die direkt dem ECLS-Kreislauf zuzuordnen sind. Dazu zählen Dysfunktionen jeglicher Bestandteile des Systems (BRODIE, BACCHETTA, 2011). Durch die arterielle Kanülierung besteht beim Einsatz der vaECMO und avECCO₂R das Risiko einer Beinischämie (ZIMMERMANN et al., 2009). Beim Einsatz einer bicavalen Doppellumenkanüle kann es in sehr seltenen Einzelfällen auch zu einer Ventrikelruptur kommen (HIROSE et al., 2012).

2.6 Acute Respiratory Distress Syndrome (ARDS) und lungenprotektive Beatmung

Das akute Lungenversagen (Acute Respiratory Distress Syndrome, ARDS) stellt eine Hauptindikation für die ECLS-Therapie dar. In der Behandlung des ARDS ist die lungenprotektive Beatmung eine wichtige Strategie (BRODIE, BACCHETTA, 2011).

Aufgrund ihrer großen Relevanz in der ECLS-Therapie werden diese beiden Aspekte gesondert betrachtet.

2.6.1 ARDS

Die Erstbeschreibung der klinischen Symptome und der Pathophysiologie des ARDS erfolgte 1967 (ASHBAUGH et al., 1967). Bernard et al. etablierten 1994 mit der AECC-Definition die Unterscheidung zwischen Acute Lung Injury (ALI) und ARDS. Charakterisiert wurde die ALI durch einen akuten Beginn, $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 < 300$ mmHg, bilaterale Infiltrate der Lunge in der Röntgenaufnahme, pulmonalarterieller Wedge-Druck ≤ 18 mmHg bzw. die Absenz eines erhöhten linksatrialen Druckes. Zur Definition des ARDS zählten die gleichen Kriterien, mit dem Unterschied, dass $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ auf < 200 mmHg festgelegt wurde (BERNARD et al., 1994).

Eine Überarbeitung der Definition des ARDS erfolgte 2012 durch Ranieri et al. im Rahmen der Berlin Definition. Diese geht von einem Auftreten der Symptomatik innerhalb einer Woche aus, entweder bei bekannter, neuer oder sich verschlechternder Erkrankung. Sie beinhaltet röntgenologisch oder computertomographisch diagnostizierte bilaterale Lungeninfiltrate sowie ein respiratorisches Versagen, das nicht durch Volumenüberladung oder kardial bedingt ist. Die Schweregradeinteilung sieht vereinfacht wie folgt aus:

- Mild: $200 \text{ mmHg} < \text{PaO}_2/\text{FiO}_2 \leq 300 \text{ mmHg}$
- Moderat: $100 \text{ mmHg} < \text{PaO}_2/\text{FiO}_2 \leq 200 \text{ mmHg}$
- Schwer: $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 \leq 100 \text{ mmHg}$

Die Mortalitätsraten werden dabei mit 27 % bei mildem, 32 % bei moderatem und 45 % bei schwerem ARDS angegeben (RANIERI et al., 2012).

Pathophysiologisch ist das ARDS durch eine Integritätsstörung des Endothels und Epithels der Lungenkapillaren bzw. der Alveolen gekennzeichnet. Durch die entstehende Hyperpermeabilität kommt es zur interstitiellen und alveolären Ödembildung mit Gewichtszunahme der Lunge. Der Untergang der Typ-2-Pneumozyten führt dabei zum Verlust

von Surfactant und in der Folge zu Atelektasen. Durch die Ausschüttung von Entzündungsmediatoren verstärken sich die genannten Effekte zusätzlich. Im Endstadium kommt es zur Lungenfibrose (RANIERI et al., 2012; WARE, MATTHAY, 2000).

Eine Studie aus dem Jahr 2005 bezifferte nach der damaligen Definition von Bernard et al. die Inzidenz der ALI mit 78,9 und des ARDS mit 58,7 (RUBENFELD et al., 2005). Ca. 10 % der Einweisungen auf Intensivstationen erfolgen aufgrund eines ARDS. Spätere Studien zeigen allerdings, dass das ARDS unterdiagnostiziert ist und in bis zu 40 % der Fälle nicht als solches erkannt wird (BELLANI et al., 2016).

2.6.2 Lungenprotektive Beatmung

In zahlreichen frühen Studien konnten bereits Lungenschädigungen unter invasiver Beatmung belegt werden (DREYFUSS, SAUMON, 1998; DREYFUSS et al., 1988; RANIERI et al., 1999; TREMBLAY et al., 1997; WEBB, TIERNEY, 1974). Hohe Beatmungsdrücke, -volumina und -frequenzen gelten als Auslöser und führen zusätzlich zur Ausschüttung von Entzündungsmediatoren. Dieser Mechanismus wird als Ventilator-Induced Lung Injury (VILI) bezeichnet (BROWER et al., 2000).

Deshalb bestand in der intensivmedizinischen Behandlung das Ziel, Beatmungsstrategien mit niedrigeren Beatmungsdrücken und -volumina im Sinne einer lungenprotektiven Beatmung zu ermöglichen. In Studien aus den Jahren 1994 und 1998 zeigten sich höhere Überlebensraten bei Patienten, die mittels lungenprotektiver Beatmung behandelt wurden (AMATO et al., 1998; HICKLING et al., 1994). Im Jahr 2000 konnten Brower et al. ein statistisch signifikant höheres Überleben durch die lungenprotektive Beatmungsstrategie belegen (BROWER et al., 2000). Durch den Einsatz der ECLS-Systeme wird die Durchführbarkeit der lungenprotektiven Beatmung erleichtert, ein statistisch signifikanter Überlebensvorteil konnte bis dato aber nicht festgestellt werden (GUERVILLY et al., 2022).

2.7 Scores zur Beurteilung der Krankheitsschwere

Anhand unterschiedlicher Scores lassen sich Patienten hinsichtlich der Krankheitsschwere klassifizieren und vergleichen. In der vorliegenden Arbeit wurden mit SAPS II, Core-10-TISS und SOFA-Score drei verschiedene Scores verwendet.

2.7.1 SAPS II (Simplified Acute Physiology Score II)

Der SAPS II wird 24 Stunden nach Beginn der Behandlung auf der Intensivstation bestimmt. Eine tägliche Berechnung ist möglich. Er beinhaltet die Parameter Alter, Herzfrequenz, systolischer Blutdruck, Temperatur, $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$, Urinausscheidung, Harnstoff, Leukozyten, Kalium, Natrium, Bikarbonat, Bilirubin, Glasgow Coma Scale (GCS), Vorerkrankungen und Zuweisungsgrund auf die Intensivstation. Für die Bestimmung des Scores sind die jeweils schlechtesten Werte, also die höchste Punktzahl in jeder Kategorie, im Verlauf der letzten 24 Stunden maßgeblich. Es kann sich eine Punktzahl zwischen Null und 163 ergeben. Mit steigender Punktzahl erhöht sich die Mortalität (GODINJAK et al., 2016; LE GALL et al., 1993; LEFERING, 2015).

2.7.2 Core-10-TISS (Therapeutic Intervention Scoring System)

Das TISS wurde initial 1974 entwickelt und beinhaltet 76 Kriterien (CULLEN et al., 1974). Es dient primär der Evaluierung des pflegerischen Aufwands und lässt sich auch zur Beurteilung der Krankheitsschwere heranziehen. Zur Vereinfachung wurde es mit dem TISS-28-Score auf 28 Kriterien (MIRANDA et al., 1996) und mit dem Core-10-TISS auf die 10 aufwändigsten Parameter reduziert. Diese sind: Mechanische Beatmung, Gabe von mindestens zwei vasoaktiven Medikamenten, intravenöser Volumenersatz von mindestens fünf Litern pro Tag, peripherer arterieller Katheter, Pulmonalkatheter, Nierenersatzverfahren, Messung des intrakraniellen Drucks, Behandlung einer komplizierten metabolischen Azidose/Alkalose, besondere Interventionen auf der Intensivstation und Interventionen oder diagnostische Maßnahmen außerhalb der Intensivstation. Sobald eine der genannten Kategorien zutrifft, wird eine bestimmte Punktzahl angesetzt und zu einer Gesamtpunktzahl addiert (LEFERING, 2015).

2.7.3 SOFA-Score (Sequential Organ Failure Assessment Score)

1996 wurde der SOFA-Score entwickelt. Dieser fasst Bewertungen des respiratorischen Systems anhand von $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$, des Gerinnungssystems anhand der Thrombozytenkonzentration, der Leberfunktion anhand des Bilirubinwertes, der

Kreislaufsituation anhand des mittleren arteriellen Blutdruckes (MAD), der Nierenfunktion anhand des Kreatininwertes bzw. der Urinausscheidung und der Funktion des ZNS anhand der GCS zusammen. Die ermittelten einzelnen Punktwerte werden addiert, wobei eine höhere Gesamtpunktzahl einer höheren Krankheitsschwere mit höherer Mortalität entspricht (VINCENT et al., 1996).

2.8 Fragestellungen

Das Ziel der vorliegenden Arbeit ist, durch eine retrospektive Analyse die verschiedenen Verfahren zur extrakorporalen Lungenunterstützung zu vergleichen. Hierzu werden die pumpenlose extrakorporale Kohlenstoffdioxidentfernung (avECCO₂R), die pumpengetriebene extrakorporale Kohlenstoffdioxidentfernung (vvECCO₂R) und die veno-venöse extrakorporale Membranoxygenierung (vvECMO) verglichen. Bisher gibt es nur wenige Studien, in denen pumpenlose mit pumpengetriebenen Systemen miteinander verglichen werden. Bis dato ist keine Studie bekannt, die alle drei genannten Systeme miteinander vergleicht.

Eigene Fragestellungen:

- Wie unterscheiden sich die drei oben genannten Systeme bezüglich ihrer Effektivität? Hierzu werden die Blutgasparameter und der Horowitz-Index beurteilt.
- Wie unterscheiden sich die Systeme bezüglich ihrer Auswirkungen auf die Thrombozytenkonzentration, den Hämoglobinwert, die Hämolyse und weitere das Gerinnungssystem betreffende Parameter?
- Gibt es einen Unterschied zwischen den drei Gruppen bezüglich der Überlebensrate?
- Welche Relevanz hat der Betrieb im Hochfluss- oder Niedrigflussbereich bzw. der Einsatz der Pumpe auf die jeweiligen Fragestellungen?

3 Material und Methoden

3.1 Patientenkollektiv

3.1.1 Einschlusskriterien

In die Analyse einbezogen wurden alle Patienten, die zwischen Januar 2005 und Mai 2016 auf der pulmonologischen Intensivstation des Universitätsklinikums des Saarlandes mit einem System zur extrakorporalen Lungenunterstützung (avECCO₂R, vvECCO₂R, vvECMO) behandelt wurden. Bei Patienten, die wiederholt mittels ECLS behandelt wurden, wurde jeweils nur der erste Zyklus berücksichtigt. Patienten, die innerhalb eines Zyklus von einem ECLS-System auf ein anderes wechselten, wurden der Gruppe des ersten Systems zugeordnet. In diesen Fällen wurden die jeweiligen Verlaufsp Parameter nur bis zum Datum des Systemwechsels berücksichtigt.

3.1.2 Ausschlusskriterien

Von der Analyse ausgeschlossen wurden alle Patienten, bei denen die Anlage des ECLS-Systems in einem externen Zentrum erfolgte, da in diesen Fällen meist nur unvollständige Daten vorlagen. Alle Patienten, die eine vaECMO erhielten, wurden ebenfalls ausgeschlossen. Patienten, bei denen Behandlungsakten nicht verfügbar waren, konnten genauso wenig berücksichtigt werden.

3.2 Für die Studie relevante Daten

Alle verwendeten Daten entstammen den Patientenakten, die zum Großteil in digitalisierter Form vorlagen und im klinikinternen SAP-System zu finden waren. Insgesamt 13 Akten waren nicht digitalisiert. In diesen Fällen wurden die Akten in Papierform aus dem Archiv herangezogen.

3.2.1 Gruppeneinteilung

Es erfolgte eine Einteilung des Patientenkollektivs in drei Gruppen:

- Patienten, die mit avECCO₂R behandelt wurden,
- Patienten, die mit vvECCO₂R behandelt wurden und
- Patienten, die mit vvECMO behandelt wurden.

3.2.2 Allgemeine Patientendaten

Für die deskriptive Datenanalyse wurden die allgemeinen Patientendaten erfasst. Diese umfassten:

- ECLS-Indikation,
- Geschlecht,
- Alter bei ECLS-Anlage [Jahre],
- Größe [m],
- Gewicht [kg],
- Body-Mass-Index (BMI) (Körpergewicht [kg] / (Körpergröße [m]²),
- Datum der ECLS-Anlage,
- Datum der ECLS-Entfernung,
- Dauer der ECLS-Behandlung [d],
- Beatmung: Sauerstoffbrille, High-Flow-Sauerstofftherapie, Biphasic Positive Airway Pressure (BiPAP) oder invasive Beatmung,
- Zeitpunkt der Intubation,
- kontinuierliche veno-venöse Hämodialyse (CVVHD) zu einem Zeitpunkt der ECLS-Therapie (ja/nein),
- SAPS II vor ECLS-Anlage,
- Core-10-TISS vor ECLS-Anlage und
- SOFA-Score vor ECLS-Anlage.

3.2.3 Parameter vor und vier bis sechs Stunden nach ECLS-Anlage

Die im Folgenden genannten Parameter wurden in den Patientenkurven in der Regel stündlich festgehalten. Im Rahmen dieser Studie wurde jeweils der Wert unmittelbar vor ECLS-Anlage und ein Wert innerhalb von vier bis sechs Stunden nach ECLS-Anlage verwendet. „Unmittelbar vor“ bedeutet in diesem Zusammenhang, dass jeweils die letzten Werte vor dem aus der Patientenkurve ersichtlichen Zeitpunkt der ECLS-Anlage herangezogen wurden. Die Zeitspanne von vier bis sechs Stunden nach ECLS-Anlage wurde gewählt, da in einigen wenigen Fällen nach vier Stunden keine Werte vorhanden waren. Mit einer Zeitspanne von vier bis sechs Stunden konnten für alle erfassten Patienten Werte berücksichtigt werden. Im Detail handelte es sich um folgende Parameter:

- Katecholamine: ja/nein, Art, Laufrate, Mischungsverhältnis,
- PaO₂ (Sauerstoffpartialdruck) [mmHg],

- PaCO_2 (Kohlenstoffdioxidpartialdruck) [mmHg],
- pH und
- inspiratorische Sauerstofffraktion (FiO_2).

Der initiale ECLS-Blutfluss, der Gasfluss und deren Wert vier bis sechs Stunden nach ECLS-Anlage wurden ebenfalls erfasst.

Bei Patienten, die eine Sauerstoffbrille hatten bzw. mittels BiPAP oder High-Flow-Sauerstofftherapie beatmet wurden, erfolgte die Umrechnung in FiO_2 anhand des Sauerstoffflusses (WARD, 2013). Aus den Parametern PaO_2 und FiO_2 wurde der Horowitz-Index berechnet (MÜLLER et al., 2009a):

$$\text{Horowitz-Index} = \frac{\text{PaO}_2 [\text{mmHg}]}{\text{FiO}_2}$$

Dieser wurde ebenfalls unmittelbar vor und vier bis sechs Stunden nach ECLS-Anlage in die Analyse einbezogen.

3.2.4 Tägliche Laborparameter

Alle Patienten mit ECLS bekamen ein tägliches Routinelabor. In der vorliegenden Arbeit wurden folgende unmittelbar vor (letzte Laborwerte vor ECLS-Anlage) sowie die an Tag eins bis zu Tag acht nach ECLS-Anlage täglich erhobenen Laborwerte berücksichtigt. In Fällen eines Systemwechsels, der innerhalb der ersten acht Tage erfolgte, wurden die bis dahin angefallenen Werte herangezogen. Diese umfassten:

- Thrombozyten [/nl],
- Hämoglobin (Hb) [mg/dl],
- International Normalized Ratio (INR),
- Antithrombin III (AT III)-Aktivität [%],
- Fibrinogen [mg/dl],
- aktivierte partielle Thromboplastinzeit (aPTT) [s],
- Lactatdehydrogenase (LDH) [mg/dl] und
- Bilirubin (gesamt) [mg/dl].

3.2.5 Einmalig erhobene Parameter

Bezüglich folgender Parameter wurde nur der jeweils letzte Wert vor ECLS-Anlage in die Analyse einbezogen:

- Leukozyten [/nl],
- C-reaktives Protein (CRP) [mg/l],
- Kreatinin [mg/dl],
- Glutamat-Oxalacetat-Transaminase (GOT) [mg/dl],
- Glutamat-Pyruvat-Transaminase (GPT) [mg/dl],
- Troponin T [ng/l],
- D-Dimere [mg/l],
- systolischer Blutdruck ($RR_{sys.}$) [mmHg],
- diastolischer Blutdruck ($RR_{dias.}$) [mmHg],
- Urinausscheidung < 500 ml/24 h (ja/nein),
- Urinausscheidung < 300 ml/24 h (ja/nein).

Anhand $RR_{sys.}$ und $RR_{dias.}$ wurde der MAD mittels folgender Formel berechnet (RAZMINIA et al., 2004):

$$MAD = RR_{dias.} + \frac{RR_{sys.} - RR_{dias.}}{3}$$

MAD und Urinausscheidung wurden zur Berechnung des SOFA-Scores benötigt.

3.2.6 Transfusionen und Blutprodukte

Die Verwendung folgender Blutprodukte bzw. Transfusionen wurde erhoben:

- Erythrozytenkonzentrat (EK),
- Thrombozytenkonzentrat (TK),
- Fibrinogen,
- AT III,
- Faktor XIII,
- Gefrorenes Frischplasma (Fresh Frozen Plasma, FFP) und
- Prothrombinkonzentrat (PPSB).

Diese wurden während der ersten acht Tage der ECLS-Therapie ausgezählt. Aus der Gesamtzahl während der ersten acht Behandlungstage wurde für jedes Konzentrat für diesen Zeitraum der Mittelwert pro Tag berechnet.

3.2.7 Scores

Die Details zu den verwendeten Scores sind in Kapitel **2.7** beschrieben. Core-10-TISS und SAPS II wurden täglich in der Patientenakte dokumentiert. Somit konnte der Wert vor ECLS-Anlage extrahiert werden. Der SOFA-Score wurde anhand der definierenden Parameter manuell berechnet. Ein Großteil der erfassten Patienten war vor ECLS-Anlage beatmet, sodass der Wert der GCS nicht zu erheben war. Es wurde daher, wie teilweise auch in anderen Publikationen, auf die Einbeziehung der GCS verzichtet (GORDON et al., 2016). Der SOFA-Score wurde anhand der letzten Werte vor der ECLS-Anlage bestimmt.

3.3 Überlebenszeitanalyse

Bei verstorbenen Patienten wurde die Überlebenszeit anhand des Datums der ECLS-Anlage und des Todesdatums berechnet. Bei überlebenden Patienten wurde retrospektiv der letzte Zeitpunkt, bei dem der Patient nachweisbar am Leben war, herangezogen. Zugrunde gelegt wurde zum Beispiel der Zeitpunkt der Entlassung aus dem Krankenhaus, eine Wiedervorstellung in der Ambulanz oder externe Korrespondenz, wie etwa ein Arztbrief aus einer Rehabilitationseinrichtung.

3.4 Statistische Analyse

Die statistische Analyse sowie die Erstellung der Diagramme erfolgte mit IBM SPSS Statistics Version 26 (IBM, Ehningen, Deutschland) sowie GraphPad Prism Version 9 (GraphPad Software Inc., San Diego, USA).

Numerische Variablen wurden anhand von Mittelwert und Standardabweichung angegeben. Die einzelnen Parameter wurden mittels Kolmogorov-Smirnov- und Shapiro-Wilk-Test sowie graphisch anhand von Histogrammen auf Normalverteilung überprüft. Mittels des Levene-Tests wurden die Variablen auf Varianzhomogenität überprüft. Beim Vergleich von drei Gruppen erfolgte bei vorliegender Normalverteilung und Varianzhomogenität die einfaktorielle ANOVA, ansonsten der Kruskal-Wallis-Test. Anschließend paarweise Vergleiche erfolgten mit dem Bonferroni-Post-hoc-Test.

Der Vergleich von zwei Variablen erfolgte bei Normalverteilung mit dem T-Test für abhängige und unabhängige Variablen. Als nicht parametrische Tests dienten beim Vergleich zweier Variablen der Mann-Whitney-U-Test bei unabhängigen und der Wilcoxon-Test bei abhängigen Variablen. Kategoriale Variablen wurden mittels Chi-Quadrat-Test auf Signifikanz überprüft. Das Überleben wurde mittels Kaplan-Meier-Kurve und Log-Rank-Test ausgewertet. Eine Irrtumswahrscheinlichkeit von $p < 0,05$ wurde als signifikant angesehen.

4 Ergebnisse

4.1 Patientenkollektiv

Zur Identifikation der relevanten Patienten erfolgte eine Abfrage in der klinikinternen Datenbank SAP. Es konnten 199 Patienten identifiziert werden, die zwischen Januar 2005 und Mai 2016 auf der pulmonologischen Intensivstation M501 des Universitätsklinikums des Saarlandes mittels ECLS behandelt wurden. Im Anschluss wurden diese gemäß den unter 3.1.1 und 3.1.2 genannten Ein- und Ausschlusskriterien überprüft. Nach Ausschluss von 84 Fällen konnten 115 Patienten in die Analyse einbezogen werden. Von ihnen wurden 22 (19,1 %) mittels avECCO₂R, 22 (19,1 %) mittels vvECCO₂R und 69 (61,7 %) mittels vvECMO behandelt.

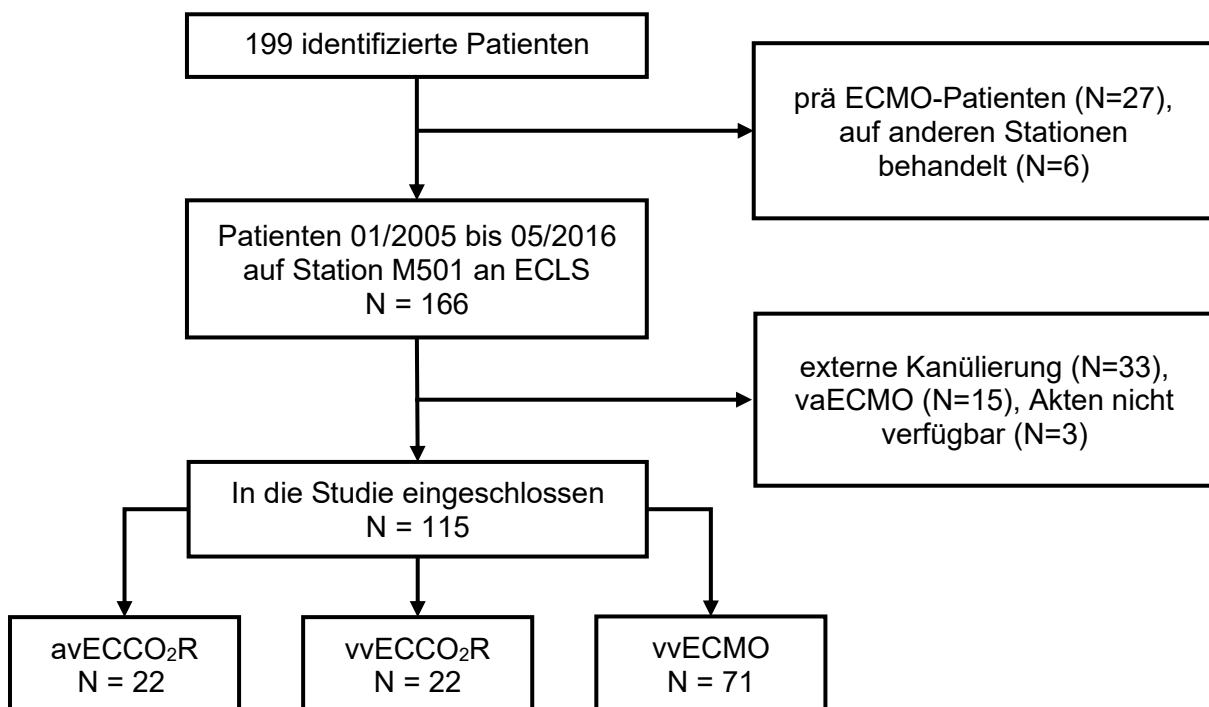


Abbildung 1 Patientenkollektiv, Flussdiagramm

Erläuterung: prä ECMO-Patienten sind Patienten, die initial zur ECMO geplant waren und daher in der SAP-Suche gelistet wurden, dann aber aufgrund einer Besserung des Zustandes konservativ behandelt werden konnten. Patienten, die auf einer anderen als der pulmonologischen Intensivstation behandelt wurden, wurden ebenfalls nicht einbezogen.

Die nachfolgende Tabelle listet die für die Studie herangezogenen Fälle auf, differenziert nach den Jahren 2005 bis 2016 und dem jeweiligen ECLS-System:

Tabelle 2 Fälle pro System und Jahr

Jahr	avECCO₂R	vvECCO₂R	vvECMO	Gesamt
2005	3	-	-	3
2006	3	-	-	3
2007	3	-	-	3
2008	5	-	-	5
2009	8	-	-	8
2010	-	-	2	2
2011	-	-	13	13
2012	-	-	9	9
2013	-	4	21	25
2014	-	8	8	16
2015	-	8	11	19
01-05/2016	-	2	7	9
2005-05/2016	22	22	71	115

Die Tabelle ergibt, dass in den Jahren 2005 bis 2009 zunächst alle Patienten mittels avECCO₂R behandelt wurden. Ab 2010 kam diese Methode am Universitätsklinikum des Saarlandes nicht mehr zum Einsatz. Sie wurde im untersuchten Kollektiv durch die vvECMO abgelöst. Seit 2013 wurden die ersten Patienten mittels vvECCO₂R behandelt und in die Analyse eingeschlossen.

4.2 ECLS-Indikationen

Im analysierten Patientenkollektiv bestanden unterschiedliche Indikationen, die zu einer ECLS-Behandlung führten. Die häufigsten Indikationen waren:

- ARDS,
- Überbrückung zur geplanten Lungentransplantation (bridge to LTx) definiert als Patienten, die auf der Warteliste standen und
- die chronisch obstruktive Lungenerkrankung (chronic obstructive pulmonary disease, COPD), hier die akut exazerbierte Form (AECOPD).

Sonstige, seltene Indikationen waren je einmal:

- refraktärer Status asthmaticus,
- akute Rechtsherzdekompensation bei chronisch thromboembolischer pulmonaler Hypertonie,
- akute Rechtsherzdekompensation bei idiopathisch pulmonalarterieller Hypertonie,
- Pneumocystis jirovecii-Pneumonie unter Immunsuppression und
- pulmonalarterielle Hypertonie bei chronisch lymphatischer Leukämie.

Einen Überblick über die Häufigkeiten dieser Indikationen auf die drei Gruppen gibt nachstehende Tabelle:

Tabelle 3 Verteilung der Indikationen auf die einzelnen Gruppen

	avECCO ₂ R	vvECCO ₂ R	vvECMO	Gesamt
bridge to LTx (%)	8 (36,4)	10 (45,5)	23 (32,4)	41 (35,7)
ARDS (%)	14 (63,6)	1 (4,5)	43 (60,6)	58 (50,4)
AECOPD (%)	0	8 (36,4)	3 (4,2)	11 (9,6)
sonstige (%)	0	3 (13,6)	2 (2,8)	5 (4,3)

Erläuterung: Angegeben sind Anzahl und prozentualer Anteil der jeweiligen Indikation. Die in Klammern gesetzten Prozentzahlen in den ersten drei Spalten beziehen sich auf die Verteilung der Fälle mit entsprechender Indikation auf das jeweilige Behandlungssystem. In der letzten Spalte werden die Gesamtzahl der jeweiligen Indikationen und ihr prozentualer Anteil am Gesamtkollektiv der in der Studie erfassten 115 Patienten ausgewiesen. **Abkürzungen:** **LTx** Lungentransplantation, **ARDS** Acute Respiratory Distress Syndrome, **AECOPD** akute exazerbierte chronisch obstruktive Lungenerkrankung.

4.3 Allgemeine Patientencharakteristika

Die allgemeinen, deskriptiven Patientencharakteristika sind der nachfolgenden Tabelle zu entnehmen:

Tabelle 4 Allgemeine Patientencharakteristika

	avECCO ₂ R	vvECCO ₂ R	vvECMO	p
männlich [n] (%)	12 (54,5)	14 (63,6)	46 (64,8)	0,682
Alter [Jahre]	50,6 ± 17,8	51,1 ± 15,9	52,5 ± 15,9	0,822
Größe [cm]	168,0 ± 9,7	169,5 ± 8,4	169,9 ± 9,4	0,733
Gewicht [kg]	64,6 ± 16,8	70,9 ± 24,1	75,4 ± 23,6	0,166
BMI [kg/m²]	22,5 ± 5,3	24,4 ± 7,5	25,9 ± 7,6	0,173

Erläuterung: Angegeben sind Mittelwerte und Standardabweichung bzw. Anzahl und prozentualer Anteil.

Abkürzungen: BMI Body-Mass-Index.

Mittels chronisch veno-venöser Hämodialyse wurden in der avECCO₂R-Gruppe 36,4 %, in der vvECCO₂R-Gruppe 54,5 % und in der vvECMO-Gruppe 45,1 % der Patienten behandelt. Ein statistisch signifikanter Unterschied ergab sich nicht (p=0,480).

4.4 ECLS-Zeitparameter

Die Auswertung der jeweiligen Zeitspannen ECLS-Dauer, Dauer der ECLS-Anlage bis zur Entlassung sowie die Dauer des Beginns der invasiven Beatmung bis zur ECLS-Anlage sind in nachstehender Tabelle festgehalten:

Tabelle 5 ECLS-Zeitparameter

	avECCO ₂ R (1)	vvECCO ₂ R (2)	vvECMO (3)	p	Post-hoc
ECLS-Dauer [d]	13,9 ± 11,0	18,4 ± 18,6	20,3 ± 16,0	0,329	-
Dauer ECLS-Anlage bis Entlassung [d]	110,5 ± 68,7	47,2 ± 49,1	68,5 ± 39,9	0,039	1-2
Dauer Beginn invasive Beatmung bis ECLS-Anlage [d]	21,1 ± 32,7	3,1 ± 2,9	5,9 ± 9,2	<0,001	1-2, 1-3

Erläuterung: Angegeben sind Mittelwerte und Standardabweichung. Die Zahlenangaben in der letzten Spalte geben an, zwischen welchen Gruppen der statistisch signifikante Unterschied lag. Als Post-hoc-Test diente der Bonferroni-Post-hoc-Test.

4.5 Laborparameter vor ECLS-Anlage

In nachfolgender Tabelle werden die zuletzt erhobenen Laborparameter vor der ECLS-Anlage angegeben:

Tabelle 6 Laborparameter vor ECLS-Anlage

	avECCO ₂ R (1)	vvECCO ₂ R (2)	vvECMO (3)	p	Post- hoc
Leukozyten [1/nl]	16,52 ± 14,77	14,60 ± 6,95	15,69 ± 11,41	0,994	-
Hb [mg/dl]	9,58 ± 1,05	10,98 ± 2,19	10,39 ± 1,84	0,061	-
Thrombozyten [1/nl]	218,82 ± 131,23	245,95 ± 106,46	231,68 ± 122,57	0,765	-
CRP [mg/l]	211,54 ± 118,29	100,71 ± 84,89	152,75 ± 115,72	0,012	1-2
Kreatinin [mg/dl]	1,11 ± 1,12	1,55 ± 3,27	1,06 ± 0,76	0,563	-
GOT [U/l]	298,89 ± 903,26	31,71 ± 17,39	137,09 ± 393,68	<0,001	1-2, 2-3
GPT [U/l]	194,23 ± 656,82	25,77 ± 17,17	79,83 ± 167,65	0,030	1-2, 2-3
Troponin T [ng/l]	42,04 ± 59,35	55,63 ± 63,87	133,33 ± 280,34	0,902	
LDH [U/l]	588,95 ± 777,14	261,76 ± 131,55	527,49 ± 393,18	<0,001	1-2, 2-3
Bilirubin [mg/dl]	1,37 ± 2,10	0,37 ± 0,21	0,76 ± 0,85	0,018	1-2, 2-3
INR	1,23 ± 0,25	1,11 ± 0,14	1,12 ± 0,18	0,244	-
Fibrinogen [mg/dl]	722,52 ± 300,09	480,43 ± 161,60	515,86 ± 201,48	0,003	1-2, 1-3
AT III-Aktivität [%]	55,20 ± 12,64	79,17 ± 14,30	68,85 ± 22,74	0,021	1-2
D-Dimere [mg/dl]	8,47 ± 12,18	7,69 ± 10,99	6,80 ± 6,18	0,752	-
aPTT [s]	35,68 ± 9,51	31,05 ± 7,83	34,37 ± 12,13	0,295	-

Erläuterung: Angegeben sind Mittelwerte und Standardabweichung. Die Zahlenangaben in der letzten Spalte geben an, zwischen welchen Gruppen der statistisch signifikante Unterschied lag. Als Post-hoc-Test diente der Bonferroni-Post-hoc-Test. **Abkürzungen:** **Hb** Hämoglobin, **CRP** C-reaktives Protein, **GOT** Glutamat-Oxalacetat-Transaminase, **GPT** Glutamat-Pyruvat-Transaminase, **LDH** Lactatdehydrogenase, **INR** International Normalized Ratio, **AT III** Antithrombin III, **aPTT** aktivierte partielle Thromboplastinzeit.

4.6 Scores zur Einschätzung der Krankheitsschwere

In diesem Absatz werden die drei unterschiedlichen Scores (SAPS II, Core-10-TISS und SOFA-Score) betrachtet, welche zur Beurteilung der Krankheitsschwere verwendet wurden. Die jeweiligen Werte sind der nachfolgenden Tabelle zu entnehmen:

Tabelle 7 Scores vor ECLS-Anlage

	avECCO ₂ R (1)	vvECCO ₂ R (2)	vvECMO (3)	p	Post- hoc
SAPS II	33,11 ± 14,66	36,82 ± 9,78	40,30 ± 12,76	0,078	-
Core-10-TISS	20,26 ± 6,70	15,59 ± 3,74	18,70 ± 4,98	0,016	1-2, 2-3
SOFA-Score	8,32 ± 2,83	4,75 ± 2,05	7,19 ± 2,88	<0,001	1-2, 2-3

Erläuterung: Angegeben sind Mittelwerte und Standardabweichung. Die Zahlenangaben in der letzten Spalte geben an, zwischen welchen Gruppen der statistisch signifikante Unterschied lag. Als Post-hoc-Test diente der Bonferroni-Post-hoc-Test. **Abkürzungen:** **SAPS** Simplified Acute Physiology Score, **TISS** Therapeutic Intervention Scoring System, **SOFA** Sequential Organ Failure Assessment.

4.7 Beatmungsformen

Tabelle 8 gibt die Verteilung der verschiedenen Beatmungsformen unmittelbar vor Beginn der ECLS-Therapie wieder:

Tabelle 8 Beatmung vor ECLS-Anlage

	avECCO ₂ R	vvECCO ₂ R	vvECMO	Gesamt	p
Intubation (%)	22 (100)	9 (40,9)	57 (80,3)	88 (76,5)	<0,001
High-Flow (%)	0	5 (22,7)	10 (14,1)	15 (13,0)	0,075
BiPAP (%)	0	7 (31,8)	4 (5,6)	11 (9,6)	<0,001
O₂-Brille (%)	0	1 (4,5)	0	1 (0,9)	0,383

Erläuterung: Angegeben sind Anzahl und prozentualer Anteil der jeweiligen Beatmungsform. Die in Klammern gesetzten Prozentzahlen in den ersten drei Spalten beziehen sich auf die Verteilung der Fälle mit entsprechender Beatmungsform auf das jeweilige Behandlungssystem. In der letzten Spalte werden die Gesamtzahl der jeweiligen Indikationen und ihr prozentualer Anteil am Gesamtkollektiv der in der Studie erfassten 115 Patienten ausgewiesen. **Abkürzungen:** **BiPAP** Biphase Positive Airway Pressure.

4.8 Effektivität

Gemäß der in 3.2.3 beschriebenen Vorgehensweise wurden zur Beurteilung der Effektivität der Systeme die Blutgasparameter und der Horowitz-Index analysiert. In folgender Tabelle sind diese Parameter unmittelbar vor sowie vier bis sechs Stunden nach ECLS-Etablierung angegeben:

Tabelle 9 Blutgasparameter und Horowitz-Index

		avECCO ₂ R (1)	vvECCO ₂ R (2)	vvECMO (3)	p	Post- hoc
pH	vor	7,264 ± 0,102	7,312 ± 0,135	7,257 ± 0,139	0,233	-
	nach	7,404 ± 0,063	7,410 ± 0,094	7,430 ± 0,090	0,394	-
PaO₂ [mmHg]	vor	71,55 ± 26,04	79,98 ± 25,01	69,98 ± 24,22	0,148	-
	nach	53,37 ± 9,66	87,46 ± 34,20	84,54 ± 35,02	<0,001	1-2, 1-3
PaCO₂ [mmHg]	vor	94,15 ± 27,92	80,56 ± 37,43	76,51 ± 27,41	0,033	1-3
	nach	62,24 ± 18,40	56,95 ± 15,59	44,57 ± 9,78	<0,001	1-3, 2-3
PaO₂/FiO₂ [mmHg]	vor	103,02 ± 44,88	131,33 ± 64,73	91,54 ± 50,80	0,013	2-3
	nach	77,87 ± 32,69	135,15 ± 84,68	137,60 ± 69,35	<0,001	1-2, 1-3

Erläuterung: Angegeben sind Mittelwerte und Standardabweichung. „**vor**“ bezieht sich auf den letzten Wert vor ECLS-Anlage, „**nach**“ bezieht sich auf den Wert vier bis sechs Stunden nach ECLS-Anlage. Die Zahlenangaben in der letzten Spalte geben an, zwischen welchen Gruppen der statistisch signifikante Unterschied lag. Als Post-hoc-Test diente der Bonferroni-Post-hoc-Test. **Abkürzungen:** **PaO₂** Sauerstoffpartialdruck, **PaCO₂** Kohlenstoffdioxidpartialdruck, **FiO₂** inspiratorische Sauerstofffraktion.

Nachfolgende Balkendiagramme veranschaulichen diesen Sachverhalt. Verglichen werden die initialen Werte mit denen nach vier bis sechs Stunden.

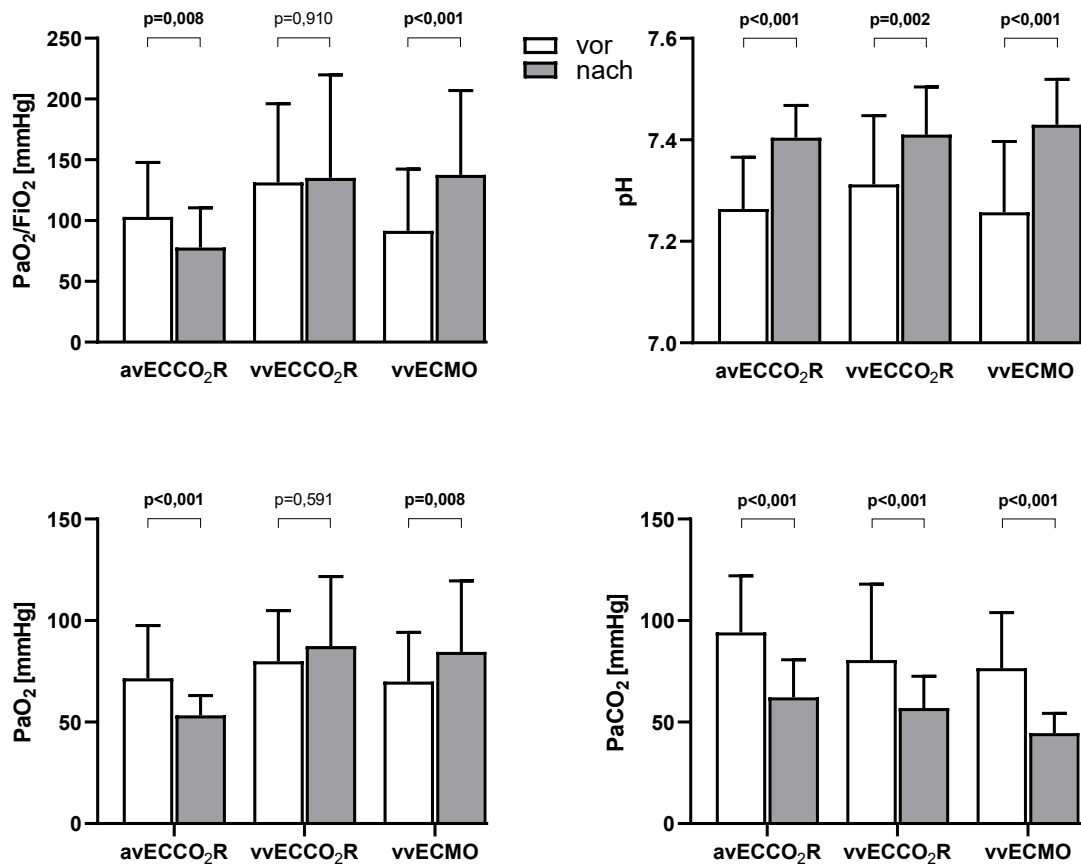


Abbildung 2 Balkendiagramme von Blutgasparametern (pH, PaCO₂, PaO₂) und Horowitz-Index (PaO₂/FiO₂) vor und vier bis sechs Stunden nach ECLS-Anlage

Erläuterung: Die weißen Balken zeigen jeweils die letzten Werte vor ECLS-Anlage an, die grauen Balken beziehen sich auf die Werte vier bis sechs Stunden danach. Die Balken stellen den Mittelwert dar. Die Fehlerbalken entsprechen der Standardabweichung. **Abkürzungen:** PaO₂ Sauerstoffpartialdruck, PaCO₂ Kohlenstoffdioxidpartialdruck, FiO₂ inspiratorische Sauerstofffraktion.

4.9 Blut- und Gasflüsse

Die initialen Blut- und Gasflüsse nach ECLS-Anlage sowie die nach vier bis sechs Stunden ermittelten Werte sind nachfolgender Tabelle zu entnehmen:

Tabelle 10 Blut- und Gasflüsse initial sowie vier bis sechs Stunden nach ECLS-Anlage

		avECCO ₂ R (1)	vvECCO ₂ R (2)	vvECMO (3)	p	Post-hoc
Blutfluss [l/min]	initial	1,5 ± 1,3	1,3 ± 0,3	3,4 ± 1,0	<0,001	1-3, 2-3
	nach	1,7 ± 2,2	1,3 ± 0,3	3,6 ± 1,1	<0,001	1-3, 2-3
Gasfluss [l/min]	initial	6,3 ± 4,2	3,5 ± 2,9	3,0 ± 2,3	0,005	1-2, 1-3
	nach	7,9 ± 3,9	4,8 ± 3,3	3,2 ± 1,7	<0,001	1-3

Erläuterung: Angegeben sind Mittelwerte und Standardabweichung. „initial“ bezieht sich auf den Wert unmittelbar nach ECLS-Anlage, „nach“ bezieht sich auf den Wert vier bis sechs Stunden nach ECLS-Anlage. Die Zahlenangaben in der letzten Spalte geben an, zwischen welchen Gruppen der statistisch signifikante Unterschied lag. Als Post-hoc-Test diente der Bonferroni-Post-hoc-Test.

Der paarweise Vergleich dieser Verlaufsparemeter innerhalb der einzelnen Gruppen lässt sich wie folgt graphisch darstellen:

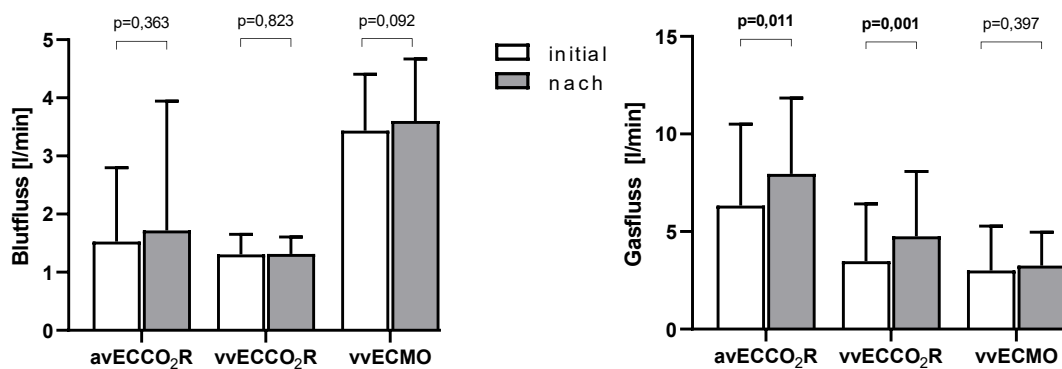


Abbildung 3 Balkendiagramme von Blut- und Gasflüssen initial (erster Wert nach ECLS-Anlage) und vier bis sechs Stunden nach ECLS-Anlage

Erläuterung: Die weißen Balken zeigen jeweils für die ersten Werte nach ECLS-Anlage an, die grauen Balken zeigen die Werte vier bis sechs Stunden danach. Die Balken stellen den Mittelwert dar. Die Fehlerbalken entsprechen der Standardabweichung.

4.10 Katecholamine

Eine Übersicht über die verabreichten Katecholamindosen gibt nachstehende Tabelle:

Tabelle 11 Katecholamindosis vor und vier bis sechs Stunden nach ECLS-Anlage

		avECCO ₂ R (1)	vvECCO ₂ R (2)	vvECMO (3)	p	Post-hoc
Dosis [µg/kg/min]	vor	0,42 ± 0,65	0,02 ± 0,07	0,32 ± 0,84	<0,001	1-2, 2-3
	nach	0,51 ± 0,95	0,01 ± 0,04	0,36 ± 0,93	<0,001	1-2, 2-3

Erläuterung: Angegeben sind Mittelwerte und Standardabweichung. **vor** bezieht sich auf den letzten Wert vor ECLS-Anlage, **nach** bezieht sich auf den Wert vier bis sechs Stunden nach ECLS-Anlage. Die Zahlenangaben in der letzten Spalte geben an, zwischen welchen Gruppen der statistisch signifikante Unterschied lag. Als Post-hoc-Test diente der Bonferroni-Post-hoc-Test.

Innerhalb der einzelnen Patientengruppen zeigten sich im paarweisen Vergleich keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Vorwerten und den Werten vier bis sechs Stunden nach ECLS-Anlage.

4.11 Verlaufsparmeter

Der Verlauf der täglich erfassten Laborwerte ist nachstehenden Balkendiagrammen zu entnehmen:

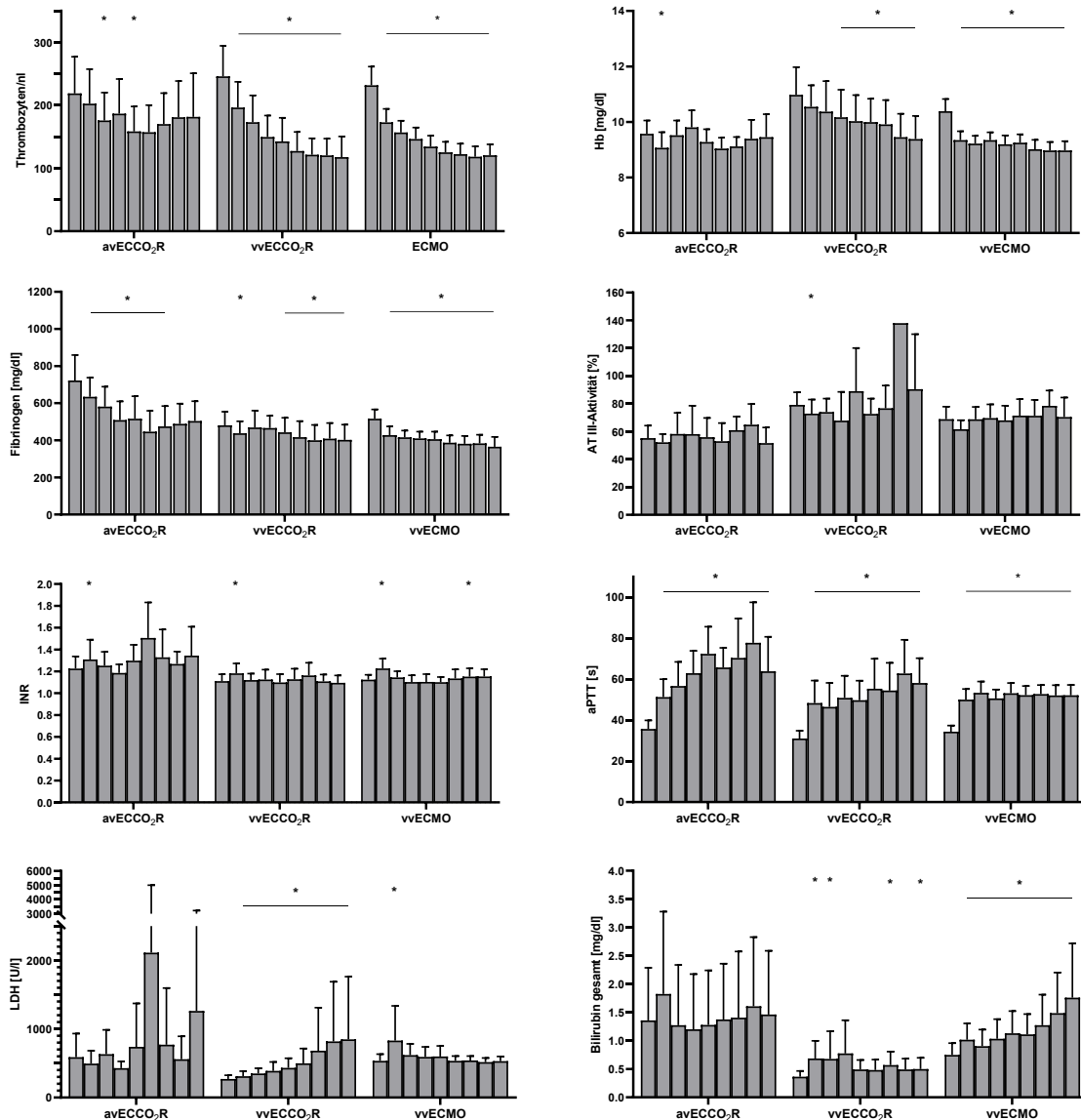


Abbildung 4 Balkendiagramme: Mittelwerte Thrombozyten, Hb, Fibrinogen, AT III-Aktivität, INR, aPTT, LDH und Bilirubin gesamt jeweils vor und bis acht Tage nach ECLS-Anlage

Erläuterungen: Der erste Balken steht für den Ausgangswert vor ECLS-Anlage. Die weiteren Balken stehen für den ersten bis achten Tag der ECLS-Therapie. Die Balken stellen den Mittelwert dar. Die Fehlerbalken entsprechen jeweils dem 95 %-Konfidenzintervall. Beim Hb-Wert beginnt die y-Achse zur besseren Darstellbarkeit bei 6 mg/dl. * steht für einen statistisch signifikanten Unterschied verglichen mit dem Ausgangswert. Eine zugehörige Linie markiert die Signifikanz für alle darunter liegenden Balken verglichen mit dem Ausgangswert. **Abkürzungen:** Hb Hämoglobin, LDH Lactatdehydrogenase, INR International Normalized Ratio, AT III Antithrombin III, aPTT aktivierte partielle Thromboplastinzeit.

4.12 Heparininduzierte Thrombozytopenie

Bei Verdacht auf eine heparininduzierte Thrombozytopenie erfolgte eine Testung mittels Enzyme-Linked Immunosorbend Assay (ELISA). Nachstehende Tabelle stellt die Ergebnisse dar:

Tabelle 12 Heparininduzierte Thrombozytopenie

	avECCO ₂ R	vvECCO ₂ R	vvECMO	p
HIT-ELISA erfolgt (%)	13 (59,1)	13 (59,1)	42 (59,2)	1,0
HIT-ELISA positiv (%)	2 (9,1)	1 (4,5)	8 (11,2)	0,643

Erläuterung: Die Prozentzahlen betreffen den Anteil der Patientenzahl am Kollektiv des jeweiligen Behandlungssystems. **Abkürzungen:** **HIT** heparininduzierte Thrombozytopenie, **ELISA** Enzyme-Linked Immunosorbend Assay.

4.13 Transfusionen

Eine Übersicht über die während der ersten acht Tage der ECLS-Therapie erfolgten Transfusionen gibt nachfolgende Tabelle:

Tabelle 13 Transfusionen

	avECCO ₂ R (1)	vvECCO ₂ R (2)	vvECMO (3)	p	Post-hoc
EK	0,439 ± 0,427	0,517 ± 1,168	0,650 ± 0,604	0,004	2-3
TK	0,080 ± 0,233	0,057 ± 0,167	0,070 ± 0,177	0,653	-
Fibrinogen	-	0,011 ± 0,503	0,026 ± 0,144	0,608	-
AT III	0,108 ± 0,248	0,028 ± 0,076	0,099 ± 0,288	0,684	-
Faktor XIII	0,017 ± 0,080	0,080 ± 0,191	0,058 ± 0,139	0,213	-
FFP	-	0,051 ± 0,192	0,112 ± 0,548	0,554	-
PPSB	0,023 ± 0,107	0,040 ± 0,141	0,034 ± 0,130	0,903	-

Erläuterung: Angegeben sind Mittelwerte und Standardabweichung. Bezüglich EK, TK und FFP sind die Einheiten jeweils ganze Beutel. Bei AT III ist es jeweils eine Dosis von 500 I.E. (Internationale Einheiten), bei F XIII jeweils 1250 I.E., bei Fibrinogen jeweils 1 g, bei PPSB jeweils 500 I.E. Als Post-hoc-Test diente der Bonferroni-Post-hoc-Test. Die Zahlenangaben der letzten Spalte geben jeweils an, zwischen welchen der Gruppen der statistisch signifikante Unterschied lag. **Abkürzungen:** **EK** Erythrozytenkonzentrat, **TK** Thrombozytenkonzentrat, **AT III** Antithrombin III, **F XIII** Faktor XIII, **FFP** Fresh Frozen Plasma, **PPSB** Prothrombinkonzentrat.

4.14 Überlebenszeitanalyse

Das nachfolgende Schaubild stellt das Überleben in den drei Gruppen dar:

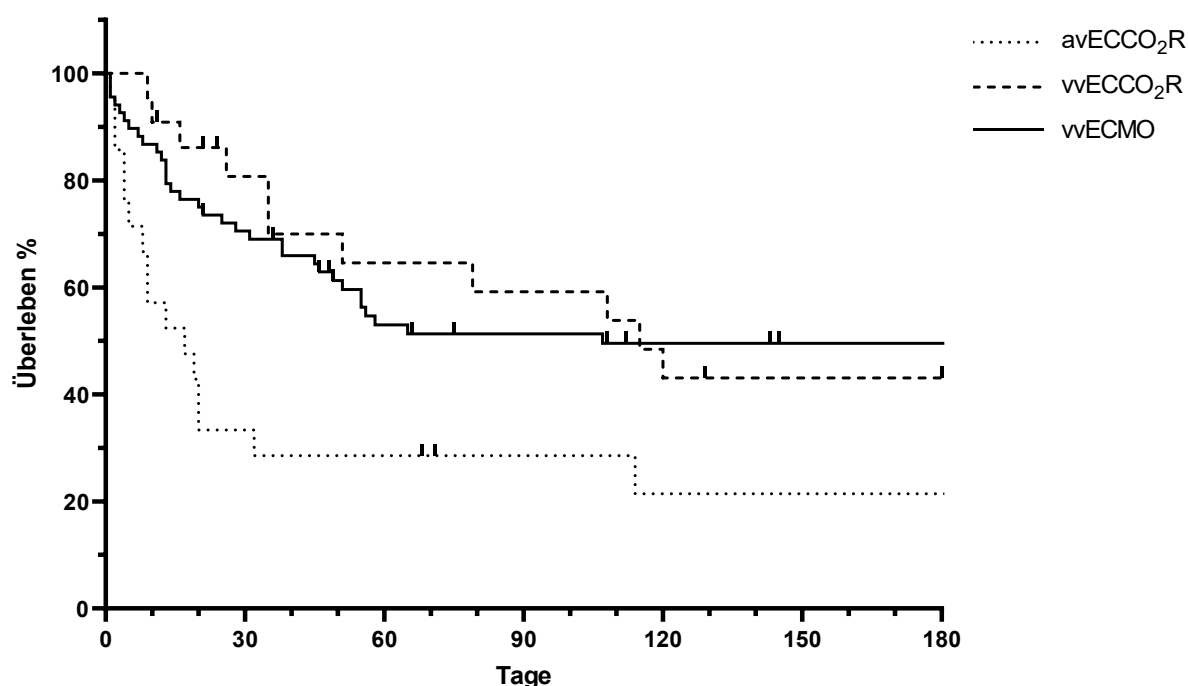


Abbildung 5 Kaplan-Meier-Kurve zum Überleben innerhalb der drei Gruppen

Die mediane Überlebenszeit nach ECLS-Anlage war in der vvECCO₂R-Gruppe am längsten, gefolgt von der vvECMO- und der avECCO₂R-Gruppe. Im Log-Rank-Test zeigte sich ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den drei Gruppen. Im paarweisen Vergleich unterschied sich die avECCO₂R-Gruppe jeweils statistisch signifikant von der vvECCO₂R- ($p=0,014$) und der vvECMO-Gruppe ($p=0,09$).

Tabelle 14 Überlebenszeiten

	avECCO ₂ R	vvECCO ₂ R	vvECMO	p
mediane Überlebenszeit [d]	13	115	65	0,013
Überleben am Gerät [%]	31,8	72,7	59,2	0,018
Überleben Entlassung [%]	27,3	50	47,9	0,197

Erläuterungen: **Überleben am Gerät** bezeichnet die Patienten, die erfolgreich vom ECLS-System entwöhnt werden konnten. **Überleben Entlassung** bezeichnet die Patienten, die nach der ECLS-Therapie erfolgreich aus dem Krankenhaus entlassen werden konnten.

Über alle drei Verfahren gemittelt ergab sich eine Überlebensrate von 56,5 % am Gerät und 44,3 % zur Entlassung.

5 Diskussion

5.1 Beantwortung der Fragestellungen und Diskussion der Ergebnisse

5.1.1 Effektivität anhand der Auswirkungen auf Blutgasanalyse und Horowitz-Index

In der ersten Fragestellung wurde die Effektivität der drei verschiedenen Systeme anhand der Ergebnisse der Blutgasanalysen sowie des Horowitz-Index vor sowie vier bis sechs Stunden nach ECLS-Anlage untersucht. In allen drei Gruppen wurde eine signifikante Erhöhung des pH-Wertes und Reduktion des PaCO_2 erreicht. Beim Sauerstoffpartialdruck und dem Horowitz-Index zeigte sich in der vvECMO-Gruppe eine statistisch signifikante Erhöhung und in der avECCO₂R-Gruppe eine statistisch signifikante Reduktion, während sich bei der vvECCO₂R-Gruppe kein statistisch signifikanter Unterschied ergab.

Studien, in denen die Effektivität der avECCO₂R betrachtet wurde, wiesen eine signifikante Erhöhung von PaO_2 , Horowitz-Index und pH-Wert sowie eine Verringerung von PaCO_2 nach (BEIN et al., 2004; BEIN et al., 2006; FISCHER et al., 2006; FLORCHINGER et al., 2008; LIEBOLD et al., 2000). Eine Studie von Cho et al. zeigte beim Einsatz der avECCO₂R die gleichen Effekte bezüglich pH-Wert und PaCO_2 . Der PaO_2 blieb hingegen nach sechs Stunden unverändert (CHO et al., 2012).

Bis auf die Reduktion des PaO_2 decken sich die Ergebnisse der vorliegenden Arbeit mit denen der genannten Studien. Eine mögliche Ursache für die unterschiedlichen Werte könnte in der mutmaßlich höheren Krankheitsschwere der Patienten in unserer Studie liegen. Hierauf deutet zum einen der im Mittel höhere PaCO_2 hin. Die in den Fällen unserer Studie verabreichte höhere Katecholamindosis verglichen mit der genannten Studie von Cho et al. könnte ebenfalls ein Hinweis für die höhere Krankheitsschwere sein. Eine weitere mögliche Erklärung für das Absinken des PaO_2 sowie des Horowitz-Index ist in der höheren Belastung des Kreislaufsystems zu sehen, das aufgrund des Nichtvorhandenseins einer Pumpe keine externe Unterstützung erfährt.

Zu beachten ist ferner, dass der avECCO₂-Einsatz primär nicht auf die Oxygenierung, sondern auf die CO₂-Entfernung abzielt. Denn im avECCO₂R-Kreislauf gelangt arterielles und damit bereits mit Sauerstoff angereichertes Blut in den Oxygenator. Dieses wiederum ist schwieriger mit Sauerstoff aufzusättigen, was sich mit der Oxyhämoglobinbindungskurve erklären lässt. Mithin wäre ein um ein Vielfaches höherer Blutfluss notwendig, um eine weitere Oxygenierung zu erreichen (BAKER et al., 2012). Wenn in der Praxis entgegen diesen Erwägungen dennoch häufig eine hohe Oxygenierung zu beobachten ist, beruht dies auf folgenden Ursachen:

Zum einen liegt dies daran, dass durch die CO₂-Elimination die alveoläre Sauerstoffkonzentration steigt. Zum anderen sind durch die CO₂-Elimination Beatmungsstrategien möglich, die den Fokus auf die Oxygenierung legen (BAKER et al., 2012).

Zum Vergleich der in der vvECCO₂R-Gruppe ermittelten Werte wurden die Studien von Braune et. al (ECLAIR-Studie), Combes et. al (SUPERNOVA-Studie) und Winiszewski et. al herangezogen. Hierzu wurden PaO₂/FiO₂ sowie die untersuchten Blutgasparameter gegenübergestellt (BRAUNE et al., 2016; COMBES et al., 2019; WINISZEWSKI et al., 2018).

Hierbei zeigten sich folgende Unterschiede und Gemeinsamkeiten:

Die SUPERNOVA-Studie vergleicht zwei unterschiedliche vvECCO₂R-Systeme. Erfasst wurden Patienten mit moderatem ARDS. Ausschlusskriterien waren unter anderem PaCO₂ > 60 mmHg und schwere COPD (COMBES et al., 2019). In unserer Studie waren hingegen 36,4 % der Indikationen für den vvECCO₂R-Einsatz die akute exazerbierte COPD. Zudem lagen die PaCO₂-Werte in der vorliegenden Arbeit deutlich höher als in der SUPERNOVA-Studie. PaCO₂ und PaO₂/FiO₂ zeigten in der SUPERNOVA-Studie nach acht und 24 Stunden keine signifikante Veränderung, hingegen eine signifikante Erhöhung des pH-Wertes zu beiden Zeitpunkten. Dass der PaCO₂ sich in der SUPERNOVA Studie nicht signifikant änderte, liegt daran, dass in den dort untersuchten Fällen die Beatmungs- und ECLS-Parameter angepasst wurden, um den PaCO₂ konstant zwischen 80 und 120 % des Ausgangswertes zu halten (COMBES et al., 2019). Bezüglich des pH-Wertes und PaO₂/FiO₂ zeigten sich in der vorliegenden Arbeit die gleichen Effekte wie in der SUPERNOVA-Studie. Winiszewski et al. erfassten mit ihrer retrospektiven Analyse 33 vvECCO₂R-Patienten. Bezüglich pH, PaCO₂ und PaO₂/FiO₂ zeigten sich dort nach vier Stunden die gleichen Ergebnisse wie in unserer Studie (WINISZEWSKI et al., 2018). Die ECLAIR-Studie zeigte bezüglich PaCO₂ und pH ebenfalls die gleichen Ergebnisse (BRAUNE et al., 2016).

Yu et al. führten 2021 eine Metaanalyse zum Vergleich von avECCO₂R und vvECCO₂R durch. Hier zeigte sich in beiden Gruppen nach sechs Stunden bezüglich PaO₂/FiO₂ und PaO₂ keine signifikante Änderung. In beiden Gruppen wurden zu diesem Zeitpunkt dagegen bezüglich PaCO₂ signifikant niedrigere Werte verglichen mit den Ausgangswerten festgestellt. Der pH-Wert wurde nach einer, vier und sechs Stunden gemessen. In der vvECCO₂R-Gruppe zeigten sich zu allen Zeitpunkten höhere pH-Werte als zu Beginn. Dies deckt sich mit dem Ergebnis unserer Studie nach vier bis sechs Stunden. In der avECCO₂R-Gruppe lag der pH-Wert nach einer und nach sechs Stunden ebenfalls höher als zu Beginn, was mit dem Ergebnis der vorliegenden Studie übereinstimmt. Ein Unterschied zur vorliegenden Studie ergibt sich: Nach vier Stunden war der pH-Wert in der avECCO₂R-Gruppe niedriger als zu Beginn und auch signifikant niedriger als der der vvECCO₂R -Gruppe (YU et al., 2021). Dies könnte mit der

dargestellten gesteigerten Kreislaufaktivität bei der arterio-venösen Konfiguration zusammenhängen, die sich in der Studie von Yu et. al. womöglich erst nach sechs Stunden und noch nicht nach vier Stunden reguliert hat. Dem entspricht, dass sich laut der Studie von Yu et al. nach sechs Stunden eine Steigerung des pH-Wertes zeigte.

Im ECMO-Kollektiv unserer Studie ergaben sich nach vier bis sechs Stunden bezüglich $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$, pH und PaO_2 statistisch signifikante Erhöhungen sowie beim PaCO_2 eine statistisch signifikante Verringerung. In einer Studie von Müller et al. zeigten sich vergleichbare Effekte nach zwei Stunden (MÜLLER et al., 2009b). Diese zeitliche Differenz ist als Unterschied zu den Fällen unserer Studie zu betrachten. In der Studie von Müller et al. zeigten sich im weiteren Verlauf (angegeben sind die Werte der Tage eins und zwei sowie am letzten Tag der ECMO-Therapie) verglichen mit den Ausgangswerten aber ebenfalls signifikante Unterschiede. Somit kann geschlussfolgert werden, dass auch nach vier bis sechs Stunden mit einem der vorliegenden Studie vergleichbaren Ergebnis gerechnet werden kann.

Abschließend lässt sich feststellen, dass die Ergebnisse unserer Studie zu den Auswirkungen auf die Blutgasparameter sich weitestgehend mit den Feststellungen der verfügbaren Literatur decken. Es zeigte sich in unserer Studie kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den einzelnen Gruppen hinsichtlich der initialen pH-Werte, was eine gute Vergleichbarkeit ermöglicht.

Die beiden untersuchten ECCO₂R-Systeme können eine suffiziente Decarboxylierung mit entsprechender Steigerung des pH-Wertes bewirken. Bei beiden Systemen konnte eine statistisch signifikante Erhöhung des PaO_2 im Gegensatz zur vvECMO aber nicht nachgewiesen werden. Wie im Absatz 2.2 dargestellt, ist die Oxygenierung hauptsächlich vom Blutfluss und die Decarboxylierung hauptsächlich vom Gasfluss abhängig (BARTLETT, 2017b; SCHMIDT et al., 2013). Dies konnte in der vorliegenden Arbeit bestätigt werden.

5.1.2 Auswirkungen auf Thrombozyten, Hämoglobin und Gerinnungsparameter

5.1.2.1 Thrombozyten

Die Thrombozytopenie ist ein bekanntes Problem der ECLS-Therapie (JIRITANO et al., 2020; OLIVER, 2009). In den beiden Gruppen, die mittels pumpengetriebener Systeme behandelt wurden, zeigte sich in der vorliegenden Studie ein stärkeres Abfallen der Thrombozytenkonzentration.

Weingart et al. verglichen in ihrer Studie vvECMO mit avECCO₂R. Sie konnten ein signifikantes Abfallen der Thrombozytenkonzentration in der vvECMO-Gruppe, nicht aber in

der avECCO₂R-Gruppe beobachten (WEINGART et al., 2015). Malfertheiner et al. analysierten hingegen drei unterschiedliche vvECMO-Systeme. Sie stellten in allen drei Systemen einen statistisch signifikanten Abfall der Thrombozytenkonzentration fest (MALFERTHEINER et al., 2016). Hinsichtlich der vvECCO₂R wird in der Literatur ebenfalls ein Rückgang der Thrombozytenkonzentration beschrieben (GROSS-HARDT et al., 2019). Bei einem Vergleich von vvECCO₂R und vvECMO wurde von Nagler et. al in beiden Gruppen ein signifikantes Absinken der Thrombozytenkonzentration konstatiert (NAGLER et al., 2022). Diese Ergebnisse decken sich also mit den jeweiligen Ergebnissen der vorliegenden Studie.

Wie in Absatz 2.4 beschrieben, führt der Kontakt des Blutes mit Fremdoberflächen zu einer Aktivierung des Gerinnungssystems. Dieser Effekt wird durch die Heparinbeschichtung der Oberflächen zwar reduziert, kann aber nicht komplett vernachlässigt werden (WELP et al., 2014). Dies ist eine mögliche Erklärung für den ebenfalls signifikanten Abfall der Thrombozytenkonzentration an Tag zwei und vier der ECLS-Therapie in der avECCO₂R-Gruppe in der vorliegenden Arbeit. In der Literatur wird außerdem die heparininduzierte Thrombozytopenie als Grund angeführt (MALFERTHEINER et al., 2016; WARKENTIN, GREINACHER, 2003), die innerhalb der einzelnen Gruppen zusätzlich zum Absinken der Thrombozytenkonzentration beitragen kann. Im Gruppenvergleich ist der Unterschied jedoch nicht relevant, da die positive Testung mittels ELISA keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den drei Gruppen ergab. Dass in den einzelnen Patientengruppen zu je 59 % eine Testung bezüglich heparininduzierter Thrombozytopenie erfolgte, belegt, dass diese Verdachtsdiagnose im klinischen Alltag eine große Rolle spielt.

Ein Hauptgrund für den stärkeren Thrombozytenverbrauch bei Anwendung pumpenbetriebener Systeme ist in der durch die Pumpe verursachten Veränderung der Hämodynamik zu sehen (VALLADOLID et al., 2018). Hier wirkt sich insbesondere der Scherstress aus (LEVERETT et al., 1972; WEINGART et al., 2015). Unter Scherstress versteht man „die tangentielle Zugkraft pro Flächeneinheit, die in Richtung des Blutflusses auf die Oberfläche von Endothelzellen einwirkt“ (IBRAHIM et al., 2021). Entsprechend wirkt sich die Kraft in gleicher Weise auf die korpuskulären Bestandteile des Blutes aus. Dies gilt sowohl beim Kontakt mit Endothelzellen als auch beim Kontakt mit Fremdoberflächen (KROLL et al., 1996). Darüber hinaus bewirkt der Scherstress eine Aktivierung des Von-Willebrand-Faktors, was wiederum zur Aggregation und damit zum Absinken der Thrombozytenkonzentration führt (SCHNEIDER et al., 2007). Aufgrund der höheren Flussrate wäre dabei ein Absinken der Thrombozytenkonzentration vor allem in der vvECMO-Gruppe zu erwarten. Denn der Scherstress hängt angelehnt an das Gesetz von Hagen-Poiseuille direkt proportional mit der Flussrate zusammen (MALEK, IZUMO, 1992). Ein weiterer entscheidender Effekt besteht

schließlich in der abrupten Änderung des Schergradienten, was in gleicher Weise in den Systemen mit niedriger Flussrate festzustellen ist (ZHANG et al., 2024).

Die Thrombozytopenie ist generell ein häufig zu beobachtendes Phänomen bei intensivpflichtigen und bei kritisch kranken Patienten. Eine ausgeprägtere Thrombozytopenie ist mit einer höheren Krankheitsschwere und Mortalität assoziiert (THACHIL, WARKENTIN, 2017). In unserer Studie ließ sich mittels der unterschiedlichen Scores zwar eine mutmaßlich geringere Krankheitsschwere in der vvECCO₂R-Gruppe feststellen, hier war aber ebenfalls eine statistisch signifikante Reduktion der Thrombozytenkonzentration zu verzeichnen. Hieraus lässt sich ableiten, dass diese Reduktion nicht allein auf der Krankheitsschwere beruht, was die Kausalität der Pumpe unterstreicht. Ferner besteht die Hypothese, dass die Oberflächen des ECLS-Kreislaufs nach ca. 48 Stunden gesättigt sind und die Thrombozytenkonzentration danach weniger stark abfällt (OLIVER, 2009). Diese Hypothese könnte zudem eine Erklärung für das beim pumpenlosen System festzustellende Absinken der Thrombozytenkonzentration innerhalb der ersten beiden Behandlungstage mit anschließender Stabilisierung sein.

5.1.2.2 Hämoglobin

Bezüglich des Hb-Wertes zeigte sich ein ähnliches Bild wie bei den Thrombozyten. In der avECCO₂R-Gruppe war verglichen mit dem Ausgangswert lediglich an Tag eins der ECLS-Therapie ein statistisch signifikant niedrigerer Wert zu verzeichnen. Hinsichtlich der pumpengetriebenen Systeme zeigten sich in der vvECCO₂R-Gruppe ab Tag drei, in der avECCO₂R-Gruppe während der gesamten Therapiedauer statistisch signifikante Unterschiede gegenüber dem Ausgangswert.

Müller et al. konnten in ihrer Studie zeigen, dass der Hb-Wert an den in dieser Studie erhobenen Datenpunkten Tag eins, zwei und am letzten Tag der vvECMO-Therapie signifikant niedriger als zu Beginn ausfällt (MÜLLER et al., 2009b). Dies deckt sich mit unseren Ergebnissen.

In einer von Müller et al. ebenfalls 2009 veröffentlichten weiteren Studie zeigten sich zu den gleichen Zeitpunkten bei avECCO₂R-Patienten dagegen stabile Hb-Werte (MÜLLER et al., 2009a). Bis auf Tag eins stimmt dies mit unseren Ergebnissen überein. Der statistisch signifikant niedrigere Hämoglobinwert an Tag eins der ECLS-Therapie in der vorliegenden Arbeit liegt möglicherweise am Blutverlust im Rahmen der Punktion der Arteria femoralis.

Die Hämolyse im Rahmen der ECLS-Therapie ist mit einer erhöhten Mortalität assoziiert (DUFOUR et al., 2020). Da sie in bis zu 15 % der Fälle bei ECMO-Patienten diagnostiziert wird, stellt sie eine relevante Thematik dar (APPELT et al., 2020). Sie hängt ebenfalls mit dem Scherstress zusammen (GROSS-HARDT et al., 2019). Dieser Mechanismus betrifft Thrombozyten und Erythrozyten in gleicher Weise. Der Mechanismus bei den Erythrozyten

beruht auf der Zerstörung der Zellmembran sowie der Verformung (ESPER et al., 2014), während es bei den Thrombozyten zusätzlich zu einer Aktivierung kommt (FRASER et al., 2012).

Es lässt sich festhalten, dass der Hämoglobinwert im Rahmen der Behandlung mit pumpengetriebenen Systemen stärker abfiel. Da dieser Rückgang sowohl bei den Systemen im Hochfluss- als auch im Niedrigflussbereich festzustellen war, ist der durch die Pumpe induzierte höhere Scherstress als ursächlich anzusehen. Dies beruht auf folgenden Wirkungszusammenhängen:

Im Rahmen der Hämolyse entsteht als Hämolyseparameter freies Hämoglobin. Dieses ist zum einen zytotoxisch, zum anderen bewirkt es eine Vasokonstriktion, die in Folge einer resultierenden endothelialen Dysfunktion wiederum die Thrombozytenaggregation fördert (LEHLE et al., 2015). Eine gesteigerte Hämolyse geht also mit einem erhöhten Thrombozytenverbrauch einher. Auf der anderen Seite führt ein Absinken der Thrombozytenkonzentration zu vermehrten Blutungen (BOUTBOUL et al., 2018). Die Effekte können sich folglich gegenseitig verstärken. Das freie Hämoglobin wurde bei den in der vorliegenden Studie herangezogenen Patienten nicht gemessen und sollte Gegenstand weiterer Studien darstellen. Als Parameter für die Hämolyse und auch Blutungen dient indirekt die Gabe von Erythrozytenkonzentraten. In der im vorherigen Abschnitt vorgestellten Arbeit von Weingart et al. zeigten sich bei den gegebenen Erythrozytenkonzentraten keine Unterschiede zwischen der avECCO₂R- und der ECMO-Gruppe (WEINGART et al., 2015).

Dies deckt sich mit den Ergebnissen der vorliegenden Arbeit. Hier ergab sich allerdings ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen der vvECCO₂R- und der vvECMO-Gruppe. Bei den anderen erfassten Transfusionen zeigte sich hingegen kein statistisch signifikanter Unterschied. Eine mögliche Ursache sind folgende Überlegungen:

Generell kann eine Anämie bzw. ein Absinken des Hämoglobinwertes durch Blutverlust oder Hämolyse verursacht sein. Eine insgesamt größere Krankheitsschwere kann eine ausgeprägtere Hämolyse bedingen (BOUTBOUL et al., 2018). Die oben dargestellten Ergebnisse können für eine ausgeprägtere Hämolyse in der vvECMO-Gruppe sprechen, die durch die höhere Flussrate bedingt sein könnte. Appelt et al. konnten belegen, dass eine niedrigere Flussrate zu niedrigeren Werten an freiem Hämoglobin führt, was für eine geringere Hämolyse steht (APPELT et al., 2020). Eine weitere mögliche Erklärung für die in der vorliegenden Arbeit ermittelten Werte ist die mutmaßlich geringere Krankheitsschwere in der vvECCO₂R-Gruppe. Eine mögliche Blutungsquelle ist schließlich im Gefäßzugang zu sehen (MURPHY et al., 2015). Im Rahmen der vvECMO-Behandlung werden größere Kanülen als bei der vvECCO₂R-Behandlung verwendet, was einen höheren Blutverlust bedingen kann. In der avECCO₂R-Gruppe war der im Mittel niedrigste Bedarf an Erythrozytenkonzentraten zu

verzeichnen, was auf eine geringer ausgeprägte Hämolyse hindeuten kann. Dies wiederum ist möglicherweise durch die dargestellten Effekte des pumpenlosen Systems bedingt.

5.1.2.3 Bilirubin und LDH

Bilirubin- und LDH-Werte werden hier gemeinsam betrachtet. Sie eignen sich als Hämolyseparameter (APPELT et al., 2020). Bilirubin ist ein Abbauprodukt des Hämoglobins, wird in der Leber verstoffwechselt und dient auch als Marker für eine Leberdysfunktion (FEVERY, 2008). LDH kommt in fast allen Körperzellen vor und ist ein generelles Maß für einen Zelluntergang (SULLIVAN, FAULDS, 2013).

Der Bilirubinwert wird unter anderem herangezogen für das Maß der Krankheitsschwere, zum Beispiel beim SAPS II oder SOFA-Score (LE GALL et al., 1993; VINCENT et al., 1996). Es ist bekannt, dass bei intensivpflichtigen Patienten häufig eine Leberdysfunktion mit Anstieg der Bilirubinwerte zu beobachten ist (BHOGAL, SANYAL, 2013; THOMSON et al., 2009). Unter ECLS-Therapie ist ebenfalls ein Anstieg festzustellen, wobei erhöhte Verlaufswerte mit einer höheren Mortalität verbunden sind (BUNTE et al., 2020; LAZZERI et al., 2018).

In den Fällen der vorliegenden Studie veränderten sich in der avECCO₂R-Gruppe während des Therapieverlaufs LDH- und Bilirubinwerte nicht signifikant. Die hohen LDH-Werte an Tag fünf und acht sind als Ausreißer zu werten und stellen sich statistisch als nicht signifikant dar. Sie fallen bei der eher kleinen Gruppengröße entsprechend stärker ins Gewicht.

Die initialen Bilirubin- sowie LDH-Werte in der vvECCO₂R-Gruppe fielen statistisch signifikant am geringsten aus. Dies kann auf die niedrigere Krankheitsschwere in dieser Gruppe zurückgeführt werden. Die Bilirubinwerte stiegen in dieser Gruppe im Verlauf an insgesamt vier Tagen signifikant an, was einen deutlichen Trend erkennen lässt. Der LDH-Wert in der vvECCO₂R-Gruppe war zu jedem Zeitpunkt der Therapie höher als zu Beginn. Dies könnte an der Hämolyse liegen. Inwiefern der LDH-Anstieg durch Zelluntergang bzw. Hämolyse bedingt ist, ist individuell unterschiedlich zu beurteilen und bleibt spekulativ. In der vvECMO-Gruppe stellte sich der Bilirubinwerte zu jedem Therapiezeitpunkt höher dar als initial. Dies kann ebenfalls ein Hinweis auf eine stärker ausgeprägte Hämolyse sein, wie sie im Zusammenhang mit der höheren Flussrate diskutiert wurde.

Malfertheiner et al. beschrieben unter ECMO-Therapie stabile LDH-Werte (MALFERTHEINER et al., 2016), was den Ergebnissen der vorliegenden Arbeit entspricht. Dies kann als Hinweis auf eine Stabilisierung der Krankheitszustandes mit entsprechend weniger systemischem Zelluntergang gesehen werden.

5.1.2.4 INR

Der INR-Wert war über den untersuchten Zeitraum bis auf Tag eins in allen drei Gruppen und Tag sieben in der vvECMO-Gruppe konstant.

Weingart et al. verglichen in ihrer Studie vvECMO mit avECCO₂R. Genannt wurde dort allerdings der Quickwert, der sich umgekehrt proportional zum INR verhält. In beiden Gruppen zeigte sich an Tag eins der Therapie ein signifikant niedrigerer Quick-Wert als zu Beginn der Therapie. Im weiteren Verlauf der ECLS-Therapie blieben die Werte konstant (WEINGART et al., 2015). Kalbhenn et al. beobachteten in ihrer Studie stabile INR-Werte unter vvECCO₂R-Therapie (KALBHENN et al., 2017). Die Feststellungen beider Studien decken sich mit den Ergebnissen der vorliegenden Arbeit. Es lässt sich daher schlussfolgern, dass die ECLS-Therapie insgesamt keine signifikante Auswirkung auf den INR-Wert hat. Es ist zwar bekannt, dass der INR-Wert sich im Rahmen einer abnehmenden Lebersyntheseleistung verändern kann (KAMATH, KIM, 2007). Da der INR-Wert in den untersuchten Fällen aber konstant blieb, kann dies als Zeichen dafür interpretiert werden, dass in der Leber die entsprechenden Gerinnungsfaktoren noch ausreichend gebildet wurden und ihre Syntheseleistung dahingehend erhalten blieb.

5.1.2.5 Fibrinogen

Hinsichtlich der Fibrinogenkonzentration ergaben sich in der vvECMO-Gruppe über die gesamte betrachtete Therapiedauer verglichen mit dem Ausgangswert statistisch signifikant niedrigere Werte. In der vvECCO₂R-Gruppe war dies an Tag eins und an den Tagen vier bis acht der Fall, während dies in der avECCO₂R-Gruppe an den Tagen eins bis sechs mit anschließender Stabilisierung festzustellen war.

Weingart et al. beschrieben bezüglich avECCO₂R und vvECMO einen moderaten Einfluss der ECLS-Therapie auf die Fibrinogenkonzentration. Hier ergab sich in der avECCO₂R-Gruppe an Tag zwei bzw. in der vvECMO-Gruppe an Tag drei im Vergleich zum Ausgangswert ein signifikant niedrigerer Wert mit anschließender Normalisierung (WEINGART et al., 2015). Die Studie von Malfertheiner et. al stellte ein moderates, statistisch nicht signifikantes Absinken der Fibrinogenkonzentration im Rahmen der vvECMO-Therapie fest (MALFERTHEINER et al., 2016). Nagler et al. wiederum betrachteten in ihrer Studie nur die ersten fünf Tage der ECLS-Therapie. Sie konstatierten ein deutliches Absinken der Fibrinogenkonzentration in der vvECMO-Gruppe und ein anfängliches Absinken in der vvECCO₂R-Gruppe mit anschließender Stabilisierung (NAGLER et al., 2022). Panigada et al. ermittelten einen geringen, aber statistisch nicht signifikanten Rückgang des Fibrinogens zwischen Tag eins und sieben bezüglich vvECMO (PANIGADA et al., 2016).

Der Wirkungszusammenhang stellt sich wie folgt dar: Nach Aktivierung der Thrombozyten binden diese stärker an Fibrinogen. Fibrinogen, auch als Faktor 1 bezeichnet, wird in der Leber gebildet und ist die Vorstufe von Fibrin (Faktor 1 a) (TENNENT et al., 2007). Fibrin ist an der Thrombusbildung beteiligt (DE MOERLOOSE et al., 2010). Es ist zusätzlich ein Akut-Phase-Protein und steigt im Rahmen entzündlicher Prozesse an (KATTULA et al., 2017). Aktivierte Thrombozyten schütten Proteine aus, die die Bildung von Fibrinplaques begünstigen (UNDAS, ARIËNS, 2011). Ferner bindet Fibrinogen an die Oberflächen des ECLS-Kreislaufs. Mit Fibrin beschichtete Oberflächen bewirken eine Thrombozytenadhäsion, die wiederum durch Scherstress verstärkt wird (VALLADOLID et al., 2018). Die genannten Effekte bewirken deshalb insgesamt einen Rückgang der Fibrinkonzentration. Dies findet seine Bestätigung, wenn Weingart et al. einen Anstieg der D-Dimere, die als Spaltprodukt der Fibrinplaquebildung anfallen, in der vvECMO-Gruppe, nicht aber in avECCO₂R-Gruppe beschreiben (WEINGART et al., 2015). Denn damit erklärt sich zum einen der Zusammenhang mit dem Scherstress. Zum anderen wurde von den Autoren die Stabilisierung der Fibrinogenwerte als Besserung des Allgemeinzustandes der Patienten während der Therapie interpretiert. Die Autoren diskutieren die erhöhten D-Dimere zwar im Rahmen der Thrombenbildung im Oxygenator, deuteten sie aber auch als Aktivierung des Gerinnungssystems im Sinne einer gesteigerten Fibrinbildung (VALLADOLID et al., 2018). Da in der Studie von Weingart et al. die Patienten der ECMO-Gruppe bei einer Beurteilung anhand des SOFA-Scores eine höhere Krankheitsschwere aufwiesen, wurde dies als zusätzlicher Faktor für den stärkeren Rückgang der Thrombozyten- und Fibrinogenkonzentration in der ECMO-Gruppe gewertet. In unserer Studie ergaben sich bezüglich des SOFA-Scores keine statistisch signifikanten Unterschiede, was ein weiteres Argument für die unterschiedliche Hämodynamik, insbesondere des unterschiedlichen Ausmaßes des Scherstress, ist.

5.1.2.6 AT III

In der vorliegenden Studie fielen die initialen AT III-Werte in der vvECCO₂R-Gruppe am niedrigsten aus, was als Maß für die geringere Krankheitsschwere sprechen kann. Es zeigte sich außerdem während des betrachteten Therapiezeitraums in allen drei Gruppen ein stabiler Verlauf der AT III-Aktivität.

AT III wird in der Leber synthetisiert (MAMMEN, 1998). Es wirkt über die Hemmung verschiedener Gerinnungsfaktoren antikoagulatorisch (ITO, STATLAND, 1983; RANUCCI, 2002). Seine Aktivität wird durch Heparin um den Faktor 1000 bis 2000 verstärkt. Es verfügt über eine antiinflammatorische Wirkung (RANUCCI, 2002). Im Rahmen einer Sepsis ist ein Rückgang der AT III-Aktivität festzustellen (HAYAKAWA et al., 2018). Bei intensivpflichtigen Patienten zeigte eine Metaanalyse keinen Zusammenhang zwischen AT III und Mortalität (ALLINGSTRUP et al., 2016). Andere Studien zeigen bei septischen Patienten mit niedrigen

AT III-Werten eine höhere Mortalität (BURŠA et al., 2022). Im Rahmen der vvECMO-Therapie zeigte sich im Falle einer AT III-Substitution weder ein erhöhtes Blutungs- oder Thromboserisiko, noch ermöglichte sie die Reduzierung der Heparindosis (MORRISETTE et al., 2020; PANIGADA et al., 2020). Es gibt andererseits keinen eindeutig definierten Zielwert der AT III-Aktivität unter ECLS-Therapie (CHLEBOWSKI et al., 2020; MCMICHAEL et al., 2022). Die Rolle des AT III ist dementsprechend bei kritisch kranken Patienten und insbesondere im Rahmen der ECLS-Therapie nicht eindeutig zu interpretieren.

In der erwähnten Studie von Weingart et al. stieg die AT III-Aktivität im Gegensatz zu den Fällen der vorliegenden Studie sowohl in der vvECCO₂R- als auch in der vvECMO-Gruppe an. Anschließend normalisierte sie sich aber, was wiederum als gemeinsames Merkmal zu werten ist (WEINGART et al., 2015). Dies kann für eine Besserung der Allgemeinzustandes mit Verringerung der Krankheitsschwere stehen. Zu beachten ist jedoch, dass in den in dieser Studie untersuchten Fällen die AT III-Substitution nicht gemessen wurde. Panigada et al. beschrieben 2016 ebenfalls stabile AT III-Aktivitäten in den ersten sieben Tagen der vvECMO-Therapie (PANIGADA et al., 2016). Sowohl die genannten als auch die vorliegende Studie deuten insgesamt somit auf stabile AT III-Werte im Rahmen einer ECLS-Therapie hin. Außerdem kann dies ähnlich wie beim INR-Wert belegen, dass die Syntheseleistung der Leber im Therapieverlauf in dem Maße erhalten bleibt, um ausreichend AT III zu bilden.

5.1.2.7 aPTT

Die aPTT-Werte sind im untersuchten Patientenkollektiv verglichen mit den Ausgangswerten jeweils signifikant höher.

Aufgrund der beschriebenen Wirkungsverstärkung von AT III durch Heparin bedarf es auch der Überwachung der AT III-Aktivität. Die Heparinisierung ist erforderlich, um einer Thrombenbildung in situ und im Oxygenator entgegenzuwirken. Einheitliche Standards bezüglich der Festlegung eines aPTT-Zielwertes unter ECLS-Therapie existieren nicht. Generell wird in der Literatur der Ansatz vertreten, bei venösen Thromboembolien einen aPTT-Wert von 1,5 bis 2,5 des Ausgangswertes zu erreichen (ESPER et al., 2014). Dieser Wert wird auch als Anhaltspunkt für die ECMO-Therapie herangezogen, wurde aber nicht in kontrollierten randomisierten Studien überprüft (RAJSIC et al., 2023). Der Zielwert während der ECLS-Therapie wird von unterschiedlichen Behandlungszentren individuell gehandhabt. Es werden Werte zwischen 40 und 80 Sekunden genannt. Ohnehin sinkt die Aussagekraft des aPTT-Wertes im Rahmen von inflammatorischen Prozessen, wie sie bei der ECLS-Therapie und generell auch bei kritisch kranken Patienten vorkommen (ESPER et al., 2017). Auch sind die Ausgangswerte bei diesen Patienten unterschiedlich zu denen gesunder Patienten, was die Vergleichbarkeit zusätzlich einschränken kann (MCMICHAEL et al., 2022).

In der vorliegenden Arbeit unterlag die aPTT bei der avECCO₂R-Gruppe Schwankungen. Dies liegt möglicherweise an der noch geringen Erfahrung zur Anfangszeit ihres Einsatzes am untersuchten Zentrum. Bei der vvECMO-Gruppe bewegen sich die Werte auf einem stabilen Niveau, was auch der Etablierung von abteilungsinternen Leitlinien zuzuschreiben ist. Bei der vvECCO₂R-Gruppe ist dagegen eine im Verlauf steigende aPTT zu beobachten. Da im ECLS-Kreislauf aufgrund der niedrigeren Flussrate ein erhöhtes Risiko hinsichtlich der Bildung von Thromben besteht, bedarf es hier einer entsprechend höheren Heparindosis mit entsprechend höherer aPTT (TRUDZINSKI et al., 2016).

5.1.3 Überlebenszeitanalyse und Mortalität

In der vorliegenden Arbeit zeigte sich in der avECCO₂R-Gruppe eine deutlich niedrigere Überlebensrate als in den anderen beiden Gruppen. Die Überlebensraten in der vvECCO₂R- und vvECMO-Gruppe ähneln sich, mit im Verlauf leichtem Vorteil zugunsten der vvECMO-Therapie.

Ältere Studien zeigten zunächst deutlich höhere Mortalitätsraten als in der heutigen Zeit (MORRIS et al., 1994; ZAPOL et al., 1979).

Im ECLS Registry Report der European Life Support Organization (ELSO) wurde für das Jahr 2016 bei Indikation aufgrund respiratorischen Versagens für alle bis dato erfassten Fälle ein Überleben am ECLS-System von 66 % und zur Entlassung aus der Krankenhausbehandlung von 58 % genannt, 2022 waren dies 67,2 % und 57,3 % (THIAGARAJAN et al., 2017; TONNA et al., 2024). Dort ist allerdings die av-Konfiguration nicht spezifisch aufgeführt, mutmaßlich wegen ihrer geringeren Anwendung. Daher lässt sich die Überlebensrate in den einzelnen Subgruppen nicht suffizient bestimmen.

Das Gesamtüberleben über alle drei Gruppen hinweg beträgt in den Fällen der vorliegenden Arbeit 56,5 % am ECLS-System und 44,3 % zur Entlassung aus der Krankenhausbehandlung. Diese niedrigere Gesamtüberlebensrate ist vor allem auf die niedrige Überlebensrate in der avECCO₂R-Gruppe zurückzuführen. Betrachtet man daher die in der vorliegenden Arbeit analysierten vv-Konfigurationen vvECCO₂R und vvECMO zusammen, zeigt sich hier eine Überlebensrate von 62,3 % am Gerät und 48,4 % zur Entlassung, was den oben genannten Quellen näherkommt.

Zur Überlebensrate an avECCO₂R werden in der Literatur unterschiedliche Angaben gemacht. Bein et al. beschrieben 2006 in ihrer Studie zu 90 Patienten, die mittels avECCO₂R behandelt wurden, eine Überlebensrate von 41,2 % zur Entlassung (BEIN et al., 2006). In der Xtravent-Studie betrug sie 83,5 %. Es zeigte sich hierbei kein signifikanter Unterschied zur Kontrollgruppe, die konservativ behandelt wurde. Allerdings wurde durch den Einsatz von

avECCO₂R das Erreichen einer lungenprotektiven Beatmung vereinfacht und eine kürzere Dauer der invasiven Beatmung ermöglicht (BEIN et al., 2013). In früheren Studien konnte eine höhere Überlebensrate durch lungenprotektive Beatmung belegt werden (BROWER et al., 2000). Diese Erkenntnis fehlt beim Einsatz der avECCO₂R-Therapie.

Die in den Publikationen genannte Überlebensrate ist jeweils höher als in unserer avECCO₂R-Patientengruppe, wo sie 27,3 % betrug. Die Studie von Bein et al. aus dem Jahr 2006 beschreibt eine höhere Überlebensrate allerdings vor allem bei jüngeren Patienten. Im Unterschied dazu weist das in dieser Arbeit untersuchte Patientenkollektiv bezüglich avECCO₂R ein höheres Durchschnittsalter auf. Das könnte eine mögliche Erklärung darstellen. Hiermit war zudem eine höhere Krankheitsschwere auch im Vergleich mit den Fällen der Xtravent-Studie verbunden, worauf die Unterschiede bei pH, Horowitz-Index und PaCO₂ hindeuten. Die in unserem Patientenkollektiv höheren Werte im Vergleich zur Studie von Bein et al. aus dem Jahr 2006 bezüglich Katecholamindosis und PaCO₂ lassen ebenfalls eine höhere Krankheitsschwere erkennen. Für eine höhere Krankheitsschwere spricht schließlich, dass im Unterschied zu den erwähnten Quellen der Horowitz-Index zu Beginn der Therapie abfiel. Außerdem dürfte auch die kleinere Gruppengröße der vorliegenden Arbeit einen möglichen Grund darstellen.

Zur vvECCO₂R-Behandlung ergaben mehrere Studien eine Überlebensrate zur Entlassung aus der Krankenhausbehandlung von bis zu 76 %, was im Vergleich zur konservativen Therapie keinen Vorteil erbrachte (BRAUNE et al., 2016; TACCONE et al., 2017).

In der vorliegenden Arbeit ergab sich eine Überlebensrate von 72,7 % am vvECCO₂R-System, welche dann noch 50 % zum Zeitpunkt der Entlassung aus der Krankenhausbehandlung betrug. Der niedrigere Wert in der vorliegenden Studie kann durch die kleinere Gruppengröße bedingt sein. Ferner ist bei drei Patienten, wovon zwei verstarben, zu berücksichtigen, dass ein Wechsel vom vvECCO₂R- zum vvECMO-System erfolgte. Daraus lässt sich eine Zunahme der Krankheitsschwere dieser Patienten ableiten. Aufgrund der eher kleinen Gruppengröße von 22 Patienten fallen diese beiden Patienten in der Analyse somit stärker ins Gewicht. Diese sich auf statistische Erwägungen stützenden Gründe können für die höhere Mortalität in unserer Gruppe ursächlich sein.

Wie in 2.1 beschrieben, bestand nach den Erkenntnissen älterer Studien bei der ECMO-Behandlung kein Überlebensvorteil (MORRIS et al., 1994; ZAPOL et al., 1979). Seitdem haben sich sowohl die Systeme als auch die intensivmedizinischen Behandlungsmöglichkeiten deutlich verbessert. Spätere Studien ergaben zwar Hinweise auf eine höhere Überlebensrate unter ECMO-Therapie, waren aber ohne Signifikanz (KOLLA et al., 1997).

Die erste randomisierte Studie, die die konventionelle intensivmedizinische Behandlung mit moderner vvECMO vergleicht, erfolgte mit der CESAR-Studie. Als primären Endpunkt betrachtete sie die Überlebensrate ohne schwerwiegende Behinderung nach sechs Monaten. Die Überlebensrate betrug 63 %, alle Patienten waren ohne schwerwiegende Behinderung (PEEK et al., 2009). In unserer Studie ergab sich bezüglich der mittels vvECMO behandelten Patienten eine Sechsmonatsüberlebensrate von 49 %. Bei einem Vergleich mit der CESAR-Studie ist jedoch deren Methodik zu beachten. Eine methodische Schwäche der CESAR-Studie besteht darin, dass von den dort erfassten 90 Patienten der ECMO-Gruppe letztlich nur 68 Patientin mittels ECMO behandelt wurden. Von den übrigen Patienten starben fünf vor der Initiierung der ECMO, während sich bei 17 Patienten der Allgemeinzustand dahingehend besserte, dass eine ECMO-Behandlung nicht mehr indiziert war. In der Gruppe der konventionell behandelten Patienten betrug die Überlebensrate nach sechs Monaten 50 %. Alle ECMO-Patienten wurden im gleichen spezialisierten Zentrum behandelt. Die zum Vergleich herangezogenen konventionell behandelten Patienten wurden dagegen in verschiedenen Zentren und ohne einheitliches Protokoll behandelt. Dies schränkt nicht nur die Vergleichbarkeit der beiden Gruppen der CESAR-Studie ein, sondern kann als weiterer Aspekt für die verglichen mit unserer Studie unterschiedlichen Werte gesehen werden. Zu berücksichtigen ist außerdem, dass in der vorliegenden Studie aufgrund ihres retrospektiven Charakters nicht alle Patienten im Hinblick auf das weitere Überleben nach Entlassung erfasst werden konnten.

Eine weitere Studie, die sich mit dem Überleben bei vvECMO befasst, wurde mit der EOLIA-Studie vorgelegt (COMBES et al., 2018). Sie betrachtet randomisiert die 60-Tages-Mortalität bezüglich der vvECMO-Therapie verglichen mit einer konventionell behandelten Kontrollgruppe. In der ECMO-Gruppe betrug sie 35 %, in der Kontrollgruppe 46 %. In der vorliegenden Arbeit liegt sie bei 47 %. Zur Entlassung aus der Krankenhausbehandlung betrug die Mortalität in der EOLIA-Studie schließlich 35,5 % in der ECMO-Gruppe und 45,6 % in der Kontrollgruppe. Ein statistisch signifikanter Unterschied ergab sich jedoch nicht. Aus methodischer Sicht bleibt aber anzumerken, dass in der EOLIA-Studie bei starker Zunahme der Krankheitsschwere ein Wechsel in die ECMO-Gruppe möglich war. Dementsprechend wurden 28 % der Patienten in der Kontrollgruppe auch mittels ECMO therapiert. Innerhalb dieser Subgruppe ergab sich eine Mortalität von 57 % nach 60 Tagen. Dennoch wurden diese Patienten der Kontrollgruppe zugerechnet. Von der initialen Krankheitsschwere waren sie mit den anderen Patienten der Kontrollgruppe zwar vergleichbar. Es spricht aber für eine höhere Überlebenswahrscheinlichkeit bei frühzeitiger Einleitung der ECMO-Therapie. Mit der EOLIA-Studie konnte zudem die Möglichkeit einer lungenprotektiveren Beatmung verglichen mit der Kontrollgruppe aufgezeigt werden. Auch lag der pH-Wert zu jedem Zeitpunkt der ersten 15 Tage über und der PaCO₂ unter den Werten der Kontrollgruppe. In der ECMO-Gruppe waren

innerhalb der ersten 60 Tage nach Studieneinschluss weniger Tage auf der Intensivstation erforderlich und mehr Tage ohne Sedierung möglich. Innerhalb der ECMO-Gruppe kam es andererseits zur mehr Hämorrhagien und Thrombozytopenien. Es bedurfte außerdem mehr Transfusionen von Erythrozytenkonzentraten. In der EOLIA-Studie sind in der ECMO-Gruppe zudem drei Patienten erfasst, die keine ECMO erhalten haben. Auch dies führt zu einer Verzerrung der statistischen Werte und erklärt zumindest zum Teil den Unterschied zu den Werten unserer Studie. Die Dauer der ECMO-Behandlung betrug in der EOLIA-Studie im Mittel 15 Tage, in der vorliegenden Arbeit 20 Tage. In der EOLIA-Studie belief sich die durchschnittliche stationäre Verweildauer auf 36 Tage (COMBES et al., 2018). Dieser Parameter wurde mit der vorliegenden Arbeit zwar nicht erhoben, hier lag aber bereits die Dauer von ECLS-Etablierung bis zur Entlassung bei 68,5 Tagen, sodass die stationäre Verweildauer deutlich höher als in der EOLIA-Studie ausfiel. Dies deutet darauf hin, dass die Krankheitsschwere der Fälle unserer Studie im weiteren Verlauf erheblich zunahm. Die Studien unterscheiden sich ferner darin, dass die EOLIA-Studie strikte Ein- und Ausschlusskriterien vorsah. Schließlich ist die kleinere Gruppengröße unserer Studie zu berücksichtigen.

Die avECCO₂R-Gruppe wies in den Fällen der vorliegenden Arbeit die im Mittel längste Dauer von invasiver Beatmung bis Initiierung der ECLS-Therapie auf. Eine prolongierte invasive Beatmung vor Einleitung der ECLS-Therapie ist mit einer höheren Mortalität assoziiert (TONNA et al., 2021). Dies könnte also eine weitere Ursache für die höhere Mortalität in der avECCO₂R-Gruppe sein.

In der vvECCO₂R-Gruppe wurde der prozentual niedrigste Anteil der Patienten invasiv beatmet, was ebenfalls für deren niedrigere Krankheitsschwere sprechen könnte.

Bei kritisch kranken Patienten mit hoher Krankheitsschwere ist eher eine ECMO- als eine ECCO₂R-Therapie angezeigt. Dennoch ist auch bei schwerem ARDS eine ECCO₂R-Therapie möglich (BRAUNE et al., 2016). Die höhere Mortalität in der avECCO₂R-Gruppe in der vorliegenden Arbeit verglichen mit den anderen hier analysierten Gruppen und verglichen mit den Werten anderer herangezogener Studien hängt wahrscheinlich auch mit folgendem Aspekt zusammen: Diese Gruppe wurde in den Jahren 2005 bis 2009 mit einer damals am betrachteten Behandlungszentrum neuen Therapieform behandelt. Seither ist ein genereller Fortschritt der intensivmedizinischen Behandlung zu verzeichnen, was insgesamt zu mehr Erfahrung und womöglich besseren Ergebnissen bezüglich des Einsatzes von ECLS am untersuchten Behandlungszentrum geführt hat.

5.2 Stärken und Schwächen der vorliegenden Arbeit

Eine wesentliche Limitation der Studie besteht in ihrem retrospektiven Charakter. Ausgeschlossen wurden alle Patienten, bei denen die ECLS-Anlage in einem externen Zentrum erfolgte. Denn in diesen Fällen waren die initialen Labor- und Blutgasparameter nicht vorhanden. Bei drei Patienten war die Akte zudem nicht verfügbar. Hieraus ergibt sich ein insgesamt kleineres Patientenkollektiv, was die Aussagekraft der erhobenen Daten einschränken kann, zumal auch bei den in die Studie eingeschlossenen Patienten nicht alle zu untersuchenden Parameter vorlagen. Als weiterer Schwachpunkt kann die unterschiedliche Gruppengröße im Hinblick auf die größere Patientenzahl in der vvECMO-Gruppe gesehen werden. Hervorzuheben ist jedoch, dass die vvECCO₂R- und die avECCO₂R-Gruppe gleich groß ausfallen, was deren Vergleichbarkeit wiederum erhöht. Bei der Auflistung der Fälle im Jahresvergleich fällt auf, dass die avECCO₂R bis einschließlich 2009 eingesetzt wurde und ab 2010 nur noch die anderen beiden betrachteten ECLS-Systeme. Hier könnte eine Rolle spielen, dass die Weiterentwicklung in der Intensivmedizin über die Jahre gesehen sich ebenfalls auf Therapieentscheidung und Therapieverlauf ausgewirkt hat.

Bei den für den Einsatz von ECLS maßgeblichen Indikationen ergeben sich ebenfalls Unterschiede zwischen den Gruppen. Das ARDS war in der vvECMO- und avECCO₂R-Gruppe die jeweils häufigste Indikation, wobei es in der vvECCO₂R-Gruppe eine geringere Rolle spielte. Bei den allgemeinen Patientencharakteristika zeigten sich keine statistisch signifikanten Unterschiede, was wiederum eine bessere Vergleichbarkeit der Gruppen ermöglicht.

Bezüglich der herangezogenen Scores ergaben sich zwei beim Core-10-TISS und SOFA-Score statistisch signifikante Unterschiede zwischen den drei Behandlungsgruppen, was die Vergleichbarkeit einschränken kann. Die Unterschiede lagen jeweils zwischen der vvECCO₂R- und den anderen beiden Gruppen. Dabei wies die vvECCO₂R-Gruppe die niedrigsten Werte auf, sodass hier von einer geringeren Krankheitsschwere ausgegangen werden kann. Dies ist auch naheliegend, weil dieses Verfahren als das weniger invasive angesehen und in der Regel Fällen mit geringerer Krankheitsschwere vorbehalten wird. Andererseits zeigte sich bei keinem der drei untersuchten Scores ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen der vvECMO- und avECCO₂R-Gruppe, was deren Vergleichbarkeit erhöht.

Es existieren inzwischen Studien, die jeweils zwei der in dieser Arbeit aufgeführten ECLS-Systeme miteinander vergleichen. Allerdings ist uns keine Studie bekannt, die sich mit den drei untersuchten Möglichkeiten der ECLS-Therapie befasst und sie miteinander vergleicht. Mit der vorliegenden Arbeit werden sowohl Systeme im Hochflussbereich und im

Niedrigflussbereich als auch pumpenlose und pumpengetriebene Systemen analysiert und verglichen. Dies ist als besonderer Vorzug dieser Studie zu betrachten.

5.3 Ausblick

Die ECLS-Verfahren stellen keine kausale Therapie des Lungenversagens dar, sondern dienen dazu, dem Patienten die notwendige Zeit zur Genesung oder endgültigen Therapie des jeweiligen Krankheitsbildes zu verschaffen.

Patienten, die aufgrund ihrer Krankheitsschwere mittels ECLS behandelt werden müssen, haben nach wie vor ein hohes Mortalitätsrisiko. Zur vvECMO liegen prospektive randomisierte Studien vor, die Hinweise auf Überlebensvorteile durch den Einsatz der ECLS-Therapie geben. Sie sind methodisch aber nicht zweifelsfrei. Zu avECCO₂R und vvECCO₂R fehlt es an ausreichenden Studien. Allerdings existieren Studien, die die Ermöglichung einer lungenprotektiven Beatmung darlegen.

Wie alle invasiven und auch nicht invasiven Verfahren in der Medizin unterliegt die ECLS-Therapie einem stetigen Wandel. Bei kritisch kranken Patienten mit konventionell nicht beherrschbarer Hyperkapnie und/oder Hypoxie sollte der Einsatz einer ECLS-Therapie nach einer Risiko-Nutzen-Abwägung in Betracht gezogen werden. Andererseits ist zu beachten, dass im Falle einer akuten Verschlechterung des Zustandes der Patienten meist kein eigener Wille mehr geäußert werden kann. Oft stehen sie zudem vorher bereits unter medikamentösem Einfluss von Sedativa, was eine adäquate Willensäußerung erschwert. Kann keine Patientenverfügung herangezogen werden, muss die Therapie daher ausführlich mit den Angehörigen besprochen werden, um den mutmaßlichen Willen des Patienten zu berücksichtigen. Zur Etablierung der ECLS-Therapie bedarf es der Verlegung an spezialisierte Zentren.

Für die Zukunft ist eine Verbesserung der Biokompatibilität mit geringerer Aktivierung des Gerinnungs- und Entzündungssystems anzustreben. Daneben stellt auch die Entwicklung von Pumpensystemen mit geringerer Induktion von Scherstress ein Ziel dar, was zum Erfolg der ECLS-Therapie beitragen kann.

Zur weiteren Evaluation sollten die mit dieser Arbeit aufgeworfenen Fragestellungen in weiteren Studien mit größerer Fallzahl vertieft werden. In Anbetracht der aktuellen Datenlage wird allerdings eine erneute prospektive randomisierte Studie bezüglich des Überlebens unter ethischen Gesichtspunkten nur schwer realisierbar sein.

6 Literaturverzeichnis

1. Allingstrup M, Wetterslev J, Ravn FB, Møller AM, Afshari A (2016) Antithrombin III for critically ill patients: a systematic review with meta-analysis and trial sequential analysis. *Intensive Care Med* 42:505-520
2. Amato MB, Barbas CS, Medeiros DM, Magaldi RB, Schettino GP, Lorenzi-Filho G, Kairalla RA, Deheinzelin D, Munoz C, Oliveira R, Takagaki TY, Carvalho CR (1998) Effect of a protective-ventilation strategy on mortality in the acute respiratory distress syndrome. *N Engl J Med* 338:347-354
3. Appelt H, Philipp A, Mueller T, Foltan M, Lubnow M, Lunz D, Zeman F, Lehle K (2020) Factors associated with hemolysis during extracorporeal membrane oxygenation (ECMO)-Comparison of VA- versus VV ECMO. *PLoS One* 15:e0227793
4. Arachchillage DRJ, Passariello M, Laffan M, Aw TC, Owen L, Banya W, Trimlett R, Morgan C, Patel BV, Pepper J, Ledot S (2018) Intracranial hemorrhage and early mortality in patients receiving extracorporeal membrane oxygenation for severe respiratory failure. *Semin Thromb Hemost* 44:276-286
5. Ashbaugh DG, Bigelow DB, Petty TL, Levine BE (1967) Acute respiratory distress in adults. *Lancet* 290:319-323
6. Aulbron C, DePuydt J, Belon F, Bailey M, Schmidt M, Sheldrake J, Murphy D, Scheinkestel C, Cooper DJ, Capellier G, Pellegrino V, Pilcher D, McQuilten Z (2016) Predictive factors of bleeding events in adults undergoing extracorporeal membrane oxygenation. *Ann Intensive Care* 6:97
7. Baker A, Richardson D, Craig G (2012) Extracorporeal carbon dioxide removal (ECCO2R) in respiratory failure: an overview, and where next? *J Intensive Care Soc* 13:232-237
8. Bartlett RH, Gazzaniga AB, Jefferies MR, Huxtable RF, Haiduc NJ, Fong SW (1976) Extracorporeal membrane oxygenation (ECMO) cardiopulmonary support in infancy. *Trans Am Soc Artif Intern Organs* 22:80-93
9. Bartlett RH, Roloff DW, Cornell RG, Andrews AF, Dillon PW, Zwischenberger JB (1985) Extracorporeal Circulation in Neonatal Respiratory Failure: A Prospective Randomized Study. *Pediatrics* 76:479-487
10. Bartlett RH, Roloff DW, Custer JR, Younger JG, Hirschl RB (2000) Extracorporeal life support: the University of Michigan experience. *JAMA* 283:904-908
11. Bartlett RH (2017a) Esperanza: The First Neonatal ECMO Patient. *ASAIO J* 63:832-843
12. Bartlett RH (2017b) Physiology of Gas Exchange During ECMO for Respiratory Failure. *J Intensive Care Med* 32:243-248
13. Bein T, Prasser C, Philipp A, Muller T, Weber F, Schlitt HJ, Schmid FX, Taeger K, Birnbaum D (2004) Pumpenfreie extrakorporale Lungenunterstützung mit arteriovenösem Shunt beim schweren akuten Lungenversagen des Erwachsenen. *Anaesthesist* 53:813-819
14. Bein T, Weber F, Philipp A, Prasser C, Pfeifer M, Schmid FX, Butz B, Birnbaum D, Taeger K, Schlitt HJ (2006) A new pumpless extracorporeal interventional lung assist in critical hypoxemia/hypercapnia. *Crit Care Med* 34:1372-1377

15. Bein T, Weber-Carstens S, Goldmann A, Müller T, Staudinger T, Brederlau J, Muellenbach R, Dembinski R, Graf BM, Wewalka M, Philipp A, Wernecke KD, Lubnow M, Slutsky AS (2013) Lower tidal volume strategy (approximately 3 ml/kg) combined with extracorporeal CO₂ removal versus 'conventional' protective ventilation (6 ml/kg) in severe ARDS: the prospective randomized Xtravent-study. *Intensive Care Med* 39:847-856
16. Bellani G, Laffey JG, Pham T, Fan E, Brochard L, Esteban A, Gattinoni L, van Haren F, Larsson A, McAuley DF, Ranieri M, Rubenfeld GD, Thompson BT, Wrigge H, Slutsky AS, Pesenti A (2016) Epidemiology, Patterns of Care, and Mortality for Patients With Acute Respiratory Distress Syndrome in Intensive Care Units in 50 Countries. *JAMA* 315:788-800
17. Bernard GR, Artigas A, Brigham KL, Carlet J, Falke K, Hudson L, Lamy M, Legall JR, Morris A, Spragg R (1994) The American-European Consensus Conference on ARDS: definitions, mechanisms, relevant outcomes and clinical trial coordination. *Intensive Care Med* 20:225-232
18. Bhogal HK, Sanyal AJ (2013) The molecular pathogenesis of cholestasis in sepsis. *Front Biosci (Elite Ed)* 5:87-96
19. Bindslev L, Eklund J, Norlander O, Swedenborg J, Olsson P, Nilsson E, Larm O, Gouda I, Malmberg A, Scholander E (1987) Treatment of Acute Respiratory Failure by Extracorporeal Carbon Dioxide Elimination Performed with a Surface Heparinized Artificial Lung. *Anesthesiology* 67:117-120
20. Borgdorff P, van den Berg RH, Vis MA, van den Bos GC, Tangelder GJ (1999) Pump-induced platelet aggregation in albumin-coated extracorporeal systems. *J Thorac Cardiovasc Surg* 118:946-952
21. Böttcher W, Alexi-Meskishvili VV, Hetzer R (2000) Geschichtliche Entwicklung der extrakorporalen Zirkulation, Isolierte Organperfusion im 19. Jahrhundert. *Z Herz- Thorax- Gefäßchir* 14:93-99
22. Böttcher W, Woysch H (2006) Die erste erfolgreiche herzchirurgische Operation mit Hilfe der Herz-Lungen-Maschine. *Z Herz- Thorax- Gefäßchir* 20:248-260
23. Boutboul D, Touzot F, Szalat R (2018) Understanding therapeutic emergencies in acute hemolysis. *Intensive Care Med* 44:482-485
24. Braune S, Sieweke A, Brettner F, Staudinger T, Joannidis M, Verbrugge S, Frings D, Nierhaus A, Wegscheider K, Kluge S (2016) The feasibility and safety of extracorporeal carbon dioxide removal to avoid intubation in patients with COPD unresponsive to noninvasive ventilation for acute hypercapnic respiratory failure (ECLAIR study): multicentre case-control study. *Intensive Care Med* 42:1437-1444
25. Brodie D, Bacchetta M (2011) Extracorporeal Membrane Oxygenation for ARDS in Adults. *N Engl J Med* 365:1905-1914
26. Broman LM, Taccone FS, Lorusso R, Malfertheiner MV, Pappalardo F, Di Nardo M, Belliato M, Bembea MM, Barbaro RP, Diaz R, Grazioli L, Pellegrino V, Mendonca MH, Brodie D, Fan E, Bartlett RH, McMullan MM, Conrad SA (2019) The ELSO Maastricht Treaty for ECLS Nomenclature: abbreviations for cannulation configuration in extracorporeal life support - a position paper of the Extracorporeal Life Support Organization. *Critical Care* 23:36

27. Brower RG, Matthay MA, Morris A, Schoenfeld D, Thompson BT, Wheeler A (2000) Ventilation with lower tidal volumes as compared with traditional tidal volumes for acute lung injury and the acute respiratory distress syndrome. *N Engl J Med* 342:1301-1308
28. Brunston RL, Jr., Zwischenberger JB, Tao W, Cardenas VJ, Jr., Traber DL, Bidani A (1997) Total arteriovenous CO₂ removal: simplifying extracorporeal support for respiratory failure. *Ann Thorac Surg* 64:1599-1605
29. Bunte S, Walz R, Merkel J, Torregroza C, Roth S, Lurati Buse G, Dalyanoglu H, Akhyari P, Lichtenberg A, Hollmann MW, Aubin H, Huhn R (2020) Bilirubin-A Possible Prognostic Mortality Marker for Patients with ECLS. *J Clin Med* 9:1727
30. Burša F, Sklienka P, Frelich M, Jor O, Ekrťová T, Máca J (2022) Anticoagulation Management during Extracorporeal Membrane Oxygenation-A Mini-Review. *Medicina (Kaunas)* 58:1783
31. Cavayas YA, Del Sorbo L, Fan E (2018) Intracranial hemorrhage in adults on ECMO. *Perfusion* 33:42-50
32. Chlebowski MM, Baltagi S, Carlson M, Levy JH, Spinella PC (2020) Clinical controversies in anticoagulation monitoring and antithrombin supplementation for ECMO. *Critical Care* 24:19
33. Cho WH, Lee K, Huh JW, Lim CM, Koh Y, Hong SB (2012) Physiologic Effect and Safety of the Pumpless Extracorporeal Interventional Lung Assist System in Patients With Acute Respiratory Failure-A Pilot Study. *Artif Organs* 36:434-438
34. Combes A, Hajage D, Capellier G, Demoule A, Lavoue S, Guervilly C, Da Silva D, Zafrani L, Tirot P, Veber B, Maury E, Levy B, Cohen Y, Richard C, Kalfon P, Bouadma L, Mehdaoui H, Beduneau G, Lebreton G, Brochard L, Ferguson ND, Fan E, Slutsky AS, Brodie D, Mercat A (2018) Extracorporeal Membrane Oxygenation for Severe Acute Respiratory Distress Syndrome. *N Engl J Med* 378:1965-1975
35. Combes A, Fanelli V, Pham T, Ranieri VM (2019) Feasibility and safety of extracorporeal CO₂ removal to enhance protective ventilation in acute respiratory distress syndrome: the SUPERNOVA study. *Intensive Care Med* 45:592-600
36. Conrad SA, Broman LM, Taccone FS, Lorusso R, Malfertheiner MV, Pappalardo F, Di Nardo M, Belliato M, Grazioli L, Barbaro RP, McMullan DM, Pellegrino V, Brodie D, Bembea MM, Fan E, Mendonca MH, Diaz R, Bartlett RH (2018) The Extracorporeal Life Support Organization Maastricht Treaty for Nomenclature in Extracorporeal Life Support. A Position Paper of the Extracorporeal Life Support Organization. *Am J Respir Crit Care Med* 198:447-451
37. Cullen DJ, Civetta JM, Briggs BA, Ferrara LC (1974) Therapeutic intervention scoring system: a method for quantitative comparison of patient care. *Crit Care Med* 2:57-60
38. de Moerloose P, Boehlen F, Neerman-Arbez M (2010) Fibrinogen and the Risk of Thrombosis. *Semin Thromb Hemost* 36:7-17
39. Dreyfuss D, Soler P, Basset G, Saumon G (1988) High inflation pressure pulmonary edema. Respective effects of high airway pressure, high tidal volume, and positive end-expiratory pressure. *Am Rev Respir Dis* 137:1159-1164
40. Dreyfuss D, Saumon G (1998) Ventilator-induced lung injury: lessons from experimental studies. *Am J Respir Crit Care Med* 157:294-323

41. Dufour N, Radjou A, Thuong M (2020) Hemolysis and Plasma Free Hemoglobin During Extracorporeal Membrane Oxygenation Support: From Clinical Implications to Laboratory Details. *ASAIO J* 66:239-246
42. Esper SA, Levy JH, Waters JH, Welsby IJ (2014) Extracorporeal Membrane Oxygenation in the Adult: A Review of Anticoagulation Monitoring and Transfusion. *Anesth Analg* 118:731-743
43. Esper SA, Welsby IJ, Subramaniam K, John Wallisch W, Levy JH, Waters JH, Triulzi DJ, Hayanga JWA, Schears GJ (2017) Adult extracorporeal membrane oxygenation: an international survey of transfusion and anticoagulation techniques. *Vox Sanguinis* 112:443-452
44. Fanelli V, Ranieri MV, Mancebo J, Moerer O, Quintel M, Morley S, Moran I, Parrilla F, Costamagna A, Gaudiosi M, Combes A (2016) Feasibility and safety of low-flow extracorporeal carbon dioxide removal to facilitate ultra-protective ventilation in patients with moderate acute respiratory distress syndrome. *Critical Care* 20:36
45. Fevery J (2008) Bilirubin in clinical practice: a review. *Liver Int* 28:592-605
46. Field D, Davis C, Elbourne D, Grant A, Johnson A, Macrae D (1996) UK collaborative randomised trial of neonatal extracorporeal membrane oxygenation. *Lancet* 348:75-82
47. Fischer S, Simon AR, Welte T, Hoeper MM, Meyer A, Tessmann R, Gohrbandt B, Gottlieb J, Haverich A, Strueber M (2006) Bridge to lung transplantation with the novel pumpless interventional lung assist device NovaLung. *J Thorac Cardiovasc Surg* 131:719-723
48. Fletcher-Sandersjö A, Thelin EP, Bartek J, Jr., Elmi-Terander A, Broman M, Bellander BM (2017) Management of intracranial hemorrhage in adult patients on extracorporeal membrane oxygenation (ECMO): An observational cohort study. *PLoS One* 12:e0190365
49. Florchinger B, Philipp A, Klose A, Hilker M, Kobuch R, Rupprecht L, Keyser A, Puhler T, Hirt S, Wiebe K, Muller T, Langgartner J, Lehle K, Schmid C (2008) Pumpless Extracorporeal Lung Assist: A 10-Year Institutional Experience. *Ann Thorac Surg* 86:410-417
50. Fou AA (1997) John H. Gibbon. The First 20 Years of the Heart-Lung Machine. *Tex Heart Inst J* 24:1-8
51. Fraser KH, Zhang T, Taskin ME, Griffith BP, Wu ZJ (2012) A quantitative comparison of mechanical blood damage parameters in rotary ventricular assist devices: shear stress, exposure time and hemolysis index. *J Biomech Eng* 134:081002
52. Gibbon JH, Jr. (1978) The development of the heart-lung apparatus. *Am J Surg* 135:608-619
53. Gille JP, Bagniewski AM (1976) Ten years of use of extracorporeal membrane oxygenation (ECMO) in the treatment of acute respiratory insufficiency (ARI). *Trans Am Soc Artif Intern Organs* 22:102-109
54. Godinjak A, Iglica A, Rama A, Tančica I, Jusufović S, Ajanović A, Kukuljac A (2016) Predictive value of SAPS II and APACHE II scoring systems for patient outcome in a medical intensive care unit. *Acta Med Acad* 45:97-103

55. Gordon AC, Perkins GD, Singer M, McAuley DF, Orme RM, Santhakumaran S, Mason AJ, Cross M, Al-Beidh F, Best-Lane J, Brealey D, Nutt CL, McNamee JJ, Reschreiter H, Breen A, Liu KD, Ashby D (2016) Levosimendan for the Prevention of Acute Organ Dysfunction in Sepsis. *N Engl J Med* 375:1638-1648
56. Gott VL, Whiffen JD, Dutton RC (1963) Heparin Bonding On Colloidal Graphite Surfaces. *Science* 142:1297-1298
57. Gross-Hardt S, Hesselmann F, Arens J, Steinseifer U, Vercaemst L, Windisch W, Brodie D, Karagiannidis C (2019) Low-flow assessment of current ECMO/ECCO2R rotary blood pumps and the potential effect on hemocompatibility. *Critical Care* 23:348
58. Guervilly C, Fournier T, Chommeloux J, Arnaud L, Pinglis C, Baumstarck K, Boucekine M, Valera S, Sanz C, Adda M, Bobot M, Daviet F, Gragueb-Chatti I, Forel JM, Roch A, Hraiech S, Dignat-George F, Schmidt M, Lacroix R, Papazian L (2022) Ultra-lung-protective ventilation and biotrauma in severe ARDS patients on veno-venous extracorporeal membrane oxygenation: a randomized controlled study. *Critical Care* 26:383
59. Hayakawa M, Yamakawa K, Kudo D, Ono K (2018) Optimal Antithrombin Activity Threshold for Initiating Antithrombin Supplementation in Patients With Sepsis-Induced Disseminated Intravascular Coagulation: A Multicenter Retrospective Observational Study. *Clin Appl Thromb Hemost* 24:874-883
60. Hickling KG, Walsh J, Henderson S, Jackson R (1994) Low mortality rate in adult respiratory distress syndrome using low-volume, pressure-limited ventilation with permissive hypercapnia: a prospective study. *Crit Care Med* 22:1568-1578
61. Hill JD, O'Brien TG, Murray JJ, Dontigny L, Bramson ML, Osborn JJ, Gerbode F (1972) Prolonged Extracorporeal Oxygenation for Acute Post-Traumatic Respiratory Failure (Shock-Lung Syndrome). *N Engl J Med* 286:629-634
62. Hirose H, Yamane K, Marhefka G, Cavarocchi N (2012) Right ventricular rupture and tamponade caused by malposition of the Avalon cannula for venovenous extracorporeal membrane oxygenation. *J Cardiothorac Surg* 7:36
63. Ibrahim A, Marchiori E, Oberhuber A, Eierhoff T (2021) In-vitro-Methoden zur Untersuchung von Scherstress auf Zellen. *Gefäßchirurgie* 26:225-229
64. Ito RK, Statland BE (1983) Antithrombin III and Plasminogen: A Comparison of Two Synthetic Substrate-based Methods. *Am J Clin Pathol* 80:465-473
65. Jiritano F, Serraino GF, Ten Cate H, Fina D, Matteucci M, Mastroberto P, Lorusso R (2020) Platelets and extra-corporeal membrane oxygenation in adult patients: a systematic review and meta-analysis. *Intensive Care Med* 46:1154-1169
66. Kalbhenn J, Neuffer N, Zieger B, Schmutz A (2017) Is Extracorporeal CO2 Removal Really "Safe" and "Less" Invasive? Observation of Blood Injury and Coagulation Impairment during ECCO2R. *ASAIO J* 63:666-671
67. Kamath PS, Kim WR (2007) The Model for End-Stage Liver Disease (MELD). *Hepatology* 45:797-805
68. Karagiannidis C, Strassmann S, Brodie D, Ritter P, Larsson A, Borchardt R, Windisch W (2017) Impact of membrane lung surface area and blood flow on extracorporeal CO2 removal during severe respiratory acidosis. *Intensive Care Med Exp* 5:34

69. Kattula S, Byrnes JR, Wolberg AS (2017) Fibrinogen and Fibrin in Hemostasis and Thrombosis. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 37:e13-e21
70. Kolla S, Awad SS, Rich PB, Schreiner RJ, Hirschl RB, Bartlett RH (1997) Extracorporeal life support for 100 adult patients with severe respiratory failure. *Ann Surg* 226:544-566
71. Kroll MH, Hellums JD, McIntire LV, Schafer AI, Moake JL (1996) Platelets and Shear Stress. *Blood* 88:1525-1541
72. Lafç G, Budak AB, Yener A, Cicek OF (2014) Use of Extracorporeal Membrane Oxygenation in Adults. *Heart Lung Circ* 23:10-23
73. Larm O, Larsson R, Olsson P (1983) A New Non-Thrombogenic Surface Prepared by Selective Covalent Binding of Heparin Via a Modified Reducing Terminal Residue. *Biomaterials, Medical Devices, and Artificial Organs* 11:161-173
74. Lazzeri C, Bonizzoli M, Cianchi G, Batacchi S, Chiostrì M, Fulceri GE, Buoninsegni LT, Peris A (2018) Bilirubin in the early course of venovenous extracorporeal membrane oxygenation support for refractory ARDS. *J Artif Organs* 21:61-67
75. Le Gall J-F, Lemeshow S, Saulnier F (1993) A New Simplified Acute Physiology Score (SAPS II) Based on a European/North American Multicenter Study. *JAMA* 270:2957-2963
76. Lefering R (2015). Scores in der Intensivmedizin. In *Die Intensivmedizin*, Marx G, E Muhl, K Zacharowski, eds. (Berlin, Heidelberg, Springer), pp. 1-18.
77. Lehle K, Philipp A, Zeman F, Lunz D, Lubnow M, Wendel H, Göbölös L, Schmid C, Müller T (2015) Technical-Induced Hemolysis in Patients with Respiratory Failure Supported with Veno-Venous ECMO – Prevalence and Risk Factors. *PLoS One* 10:e0143527
78. Leverett LB, Hellums JD, Alfrey CP, Lynch EC (1972) Red blood cell damage by shear stress. *Biophys J* 12:257-273
79. Lewandowski K (2000) Extracorporeal membrane oxygenation for severe acute respiratory failure. *Critical Care* 4:165-168
80. Liebold A, Reng CM, Philipp A, Pfeifer M, Birnbaum DE (2000) Pumpless extracorporeal lung assist - experience with the first 20 cases. *Eur J Cardiothorac Surg* 17:608-613
81. Malek A, Izumo S (1992) Physiological fluid shear stress causes downregulation of endothelin-1 mRNA in bovine aortic endothelium. *Am J Physiol* 263:C389-396
82. Malfertheiner MV, Philipp A, Lubnow M, Zeman F, Enger TB, Bein T, Lunz D, Schmid C, Müller T, Lehle K (2016) Hemostatic Changes During Extracorporeal Membrane Oxygenation: A Prospective Randomized Clinical Trial Comparing Three Different Extracorporeal Membrane Oxygenation Systems. *Crit Care Med* 44:747-754
83. Mammen EF (1998) Antithrombin: Its Physiological Importance and Role in DIC. *Semin Thromb Hemost* 24:19-25
84. McMichael ABV, Ryerson LM, Ratano D, Fan E, Faraoni D, Annich GM (2022) 2021 ELSO Adult and Pediatric Anticoagulation Guidelines. *ASAIO J* 68:303-310
85. Millar JE, Fanning JP, McDonald CI, McAuley DF, Fraser JF (2016) The inflammatory response to extracorporeal membrane oxygenation (ECMO): a review of the pathophysiology. *Critical Care* 20:387

86. Miranda DR, de Rijk A, Schaufeli W (1996) Simplified Therapeutic Intervention Scoring System: the TISS-28 items-results from a multicenter study. *Crit Care Med* 24:64-73
87. Morales-Quinteros L, Del Sorbo L, Artigas A (2019) Extracorporeal carbon dioxide removal for acute hypercapnic respiratory failure. *Ann Intensive Care* 9:79
88. Morelli A, Del Sorbo L, Pesenti A, Ranieri VM, Fan E (2017) Extracorporeal carbon dioxide removal (ECCO2R) in patients with acute respiratory failure. *Intensive Care Med* 43:519-530
89. Morris AH, Wallace CJ, Menlove RL, Clemmer TP, Orme JF, Jr., Weaver LK, Dean NC, Thomas F, East TD, Pace NL, Suchyta MR, Beck E, Bombino M, Sittig DF, Böhm S, Hoffmann B, Becks H, Butler S, Pearl J, Rasmussen B (1994) Randomized clinical trial of pressure-controlled inverse ratio ventilation and extracorporeal CO2 removal for adult respiratory distress syndrome. *Am J Respir Crit Care Med* 149:295-305
90. Morrisette MJ, Zomp-Wiebe A, Bidwell KL, Dunn SP, Gelvin MG, Money DT, Palkimas S (2020) Antithrombin supplementation in adult patients receiving extracorporeal membrane oxygenation. *Perfusion* 35:66-72
91. Müller T, Lubnow M, Philipp A, Bein T, Jeron A, Luchner A, Rupprecht L, Reng M, Langgartner J, Wrede CE, Zimmermann M, Birnbaum D, Schmid C, Riegger GA, Pfeifer M (2009a) Extracorporeal pumpless interventional lung assist in clinical practice: determinants of efficacy. *Eur Respir J* 33:551-558
92. Müller T, Philipp A, Luchner A, Karagiannidis C, Bein T, Hilker M, Rupprecht L, Langgartner J, Zimmermann M, Arlt M, Wenger J, Schmid C, Riegger GA, Pfeifer M, Lubnow M (2009b) A new miniaturized system for extracorporeal membrane oxygenation in adult respiratory failure. *Critical Care* 13:R205
93. Murphy DA, Hockings LE, Andrews RK, Aubron C, Gardiner EE, Pellegrino VA, Davis AK (2015) Extracorporeal membrane oxygenation-hemostatic complications. *Transfus Med Rev* 29:90-101
94. Nagler B, Gleiss A, Füreder L, Buchtele N, Hermann A, Bojic A, Schellongowski P, Staudinger T, Robak O (2022) Comparison of Hemostatic Changes in Pump-driven Extracorporeal Carbon Dioxide Removal and Venovenous Extracorporeal Membrane Oxygenation. *ASAIO J* 68:1407-1413
95. Nentwich J, John S (2019) Moderne Decarboxylierungssysteme. *Med Klin Intensivmed Notfmed* 114:733-740
96. Oliver WC (2009) Anticoagulation and Coagulation Management for ECMO. *Semin Cardiothorac Vasc Anesth* 13:154-175
97. Panigada M, Artoni A, Passamonti SM, Maino A, Mietto C, L'Acqua C, Cressoni M, Boscolo M, Tripodi A, Bucciarelli P, Gattinoni L, Martinelli I (2016) Hemostasis changes during veno-venous extracorporeal membrane oxygenation for respiratory support in adults. *Minerva Anestesiol* 82:170-179
98. Panigada M, Cucino A, Spinelli E, Occhipinti G, Panarello G, Novembrino C, Consonni D, Protti A, Lissoni A, Arcadipane A, Pesenti A, Grasselli G (2020) A Randomized Controlled Trial of Antithrombin Supplementation During Extracorporeal Membrane Oxygenation. *Crit Care Med* 48:1636-1644
99. Peek GJ, Firmin RK (1999) The Inflammatory and Coagulative Response to Prolonged Extracorporeal Membrane Oxygenation. *ASAIO J* 45:250-263

100. Peek GJ, Mugford M, Tiruvoipati R, Wilson A, Allen E, Thalanany MM, Hibbert CL, Truesdale A, Clemens F, Cooper N, Firmin RK, Elbourne D, collaboration Ct (2009) Efficacy and economic assessment of conventional ventilatory support versus extracorporeal membrane oxygenation for severe adult respiratory failure (CESAR): a multicentre randomised controlled trial. *Lancet* 374:1351-1363
101. Rajsic S, Trembl B, Jadzic D, Breitkopf R, Oberleitner C, Bachler M, Bösch J, Bukumiric Z (2023) aPTT-guided anticoagulation monitoring during ECMO support: A systematic review and meta-analysis. *J Crit Care* 77:154332
102. Ranieri VM, Suter PM, Tortorella C, De Tullio R, Dayer JM, Brienza A, Bruno F, Slutsky AS (1999) Effect of mechanical ventilation on inflammatory mediators in patients with acute respiratory distress syndrome: a randomized controlled trial. *JAMA* 282:54-61
103. Ranieri VM, Rubenfeld GD, Thompson BT, Ferguson ND, Caldwell E, Fan E, Camporota L, Slutsky AS (2012) Acute Respiratory Distress Syndrome: The Berlin Definition. *JAMA* 307:2526-2533
104. Ranucci M (2002) Antithrombin III. Key factor in extracorporeal circulation. *Minerva Anesthesiol* 68:454-457
105. Razminia M, Trivedi A, Molnar J, Elbzour M, Guerrero M, Salem Y, Ahmed A, Khosla S, Lubell DL (2004) Validation of a New Formula for Mean Arterial Pressure Calculation: The New Formula Is Superior to the Standard Formula. *Catheter Cardiovasc Interv* 63:419-425
106. Reng M, Philipp A, Kaiser M, Pfeifer M, Gruene S, Schoelmerich J (2000) Pumpless extracorporeal lung assist and adult respiratory distress syndrome. *Lancet* 356:219-220
107. Rubenfeld GD, Caldwell E, Peabody E, Weaver J, Martin DP, Neff M, Stern EJ, Hudson LD (2005) Incidence and Outcomes of Acute Lung Injury. *N Engl J Med* 353:1685-1693
108. Rush B, Wiskar K, Berger L, Griesdale D (2017) Trends in Extracorporeal Membrane Oxygenation for the Treatment of Acute Respiratory Distress Syndrome in the United States. *J Intensive Care Med* 32:535-539
109. Schmidt M, Tachon G, Devilliers C, Muller G, Hekimian G, Bréchet N, Merceron S, Luyt CE, Trouillet J-L, Chastre J, Leprince P, Combes A (2013) Blood oxygenation and decarboxylation determinants during venovenous ECMO for respiratory failure in adults. *Intensive Care Med* 39:838-846
110. Schneider SW, Nuschele S, Wixforth A, Gorzelanny C, Alexander-Katz A, Netz RR, Schneider MF (2007) Shear-induced unfolding triggers adhesion of von Willebrand factor fibers. *Proc Natl Acad Sci U S A* 104:7899-7903
111. Sims PJ, Wiedmer T (1991) The response of human platelets to activated components of the complement system. *Immunol Today* 12:338-342
112. Sullivan IJ, Faulds JN (2013) Lactate dehydrogenase and Haemolysis Index as quality control markers of haemolysis in intra-operative cell salvage. *Transfus Med* 23:326-329
113. Taccone FS, Malfertheiner MV, Ferrari F, Di Nardo M, Swol J, Broman LM, Vercaemst L, Barrett N, Pappalardo F, Belohlavek J, Mueller T, Lorusso R, Belliato M (2017) Extracorporeal CO2 removal in critically ill patients: a systematic review. *Minerva Anesthesiol* 83:762-772

114. Tennent GA, Brennan SO, Stangou AJ, O'Grady J, Hawkins PN, Pepys MB (2007) Human plasma fibrinogen is synthesized in the liver. *Blood* 109:1971-1974
115. Thachil J, Warkentin TE (2017) How do we approach thrombocytopenia in critically ill patients? *Br J Haematol* 177:27-38
116. Thiagarajan RR, Barbaro RP, Rycus PT, McMullan DM, Conrad SA, Fortenberry JD, Paden ML (2017) Extracorporeal Life Support Organization Registry International Report 2016. *ASAIO J* 63:60-67
117. Thomson SJ, Cowan ML, Johnston I, Musa S, Grounds M, Rahman TM (2009) 'Liver function tests' on the intensive care unit: a prospective, observational study. *Intensive Care Med* 35:1406-1411
118. Tonna JE, Abrams D, Brodie D, Greenwood JC, Mateo-Sidron JAR, Usman A, Fan E (2021) Management of Adult Patients Supported with Venovenous Extracorporeal Membrane Oxygenation (VV ECMO): Guideline from the Extracorporeal Life Support Organization (ELSO). *ASAIO J* 67:601-610
119. Tonna JE, Boonstra PS, MacLaren G, Paden M, Brodie D, Anders M, Hoskote A, Ramanathan K, Hyslop R, Fanning JJ, Rycus P, Stead C, Barrett NA, Mueller T, Gómez RD, Malhotra Kapoor P, Fraser JF, Bartlett RH, Alexander PMA, Barbaro RP (2024) Extracorporeal Life Support Organization Registry International Report 2022: 100,000 Survivors. *ASAIO J* 70:131-143
120. Tremblay L, Valenza F, Ribeiro SP, Li J, Slutsky AS (1997) Injurious Ventilatory Strategies Increase Cytokines and c-fos m-RNA Expression in an Isolated Rat Lung Model. *J Clin Invest* 99:944-952
121. Trudzinski FC, Minko P, Rapp D, Fähndrich S, Haake H, Haab M, Bohle RM, Flaig M, Kaestner F, Bals R, Wilkens H, Muellenbach RM, Link A, Groesdonk HV, Lensch C, Langer F, Lepper PM (2016) Runtime and aPTT predict venous thrombosis and thromboembolism in patients on extracorporeal membrane oxygenation: a retrospective analysis. *Ann Intensive Care* 6:66
122. Undas A, Ariëns RAS (2011) Fibrin Clot Structure and Function. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 31:e88-e99
123. Valladolid C, Yee A, Cruz MA (2018) von Willebrand Factor, Free Hemoglobin and Thrombosis in ECMO. *Front Med* 5:228
124. Vincent JL, Moreno R, Takala J, Willatts S, De Mendonça A, Bruining H, Reinhart CK, Suter PM, Thijs LG (1996) The SOFA (Sepsis-related Organ Failure Assessment) score to describe organ dysfunction/failure. On behalf of the Working Group on Sepsis-Related Problems of the European Society of Intensive Care Medicine. *Intensive Care Med* 22:707-710
125. Wang D, Zhou X, Liu X, Sidor B, Lynch J, Zwischenberger JB (2008) Wang-Zwische Double Lumen Cannula-Toward a Percutaneous and Ambulatory Paracorporeal Artificial Lung. *ASAIO J* 54:606-611
126. Ward JJ (2013) High-flow oxygen administration by nasal cannula for adult and perinatal patients. *Respir Care* 58:98-122
127. Ware LB, Matthay MA (2000) The acute respiratory distress syndrome. *N Engl J Med* 342:1334-1349

-
128. Warkentin TE, Greinacher A (2003) Heparin-Induced Thrombocytopenia and Cardiac Surgery. *Ann Thorac Surg* 76:2121-2131
 129. Webb HH, Tierney DF (1974) Experimental pulmonary edema due to intermittent positive pressure ventilation with high inflation pressures. Protection by positive end-expiratory pressure. *Am Rev Respir Dis* 110:556-565
 130. Weingart C, Lubnow M, Philipp A, Bein T, Camboni D, Müller T (2015) Comparison of Coagulation Parameters, Anticoagulation, and Need for Transfusion in Patients on Interventional Lung Assist or Veno-Venous Extracorporeal Membrane Oxygenation. *Artif Organs* 39:765-773
 131. Welp H, Ellger B, Scherer M, Lanckohr C, Martens S, Gottschalk A (2014) Heparin-Induced Thrombocytopenia During Extracorporeal Membrane Oxygenation. *J Cardiothorac Vasc Anesth* 28:342-344
 132. Winiszewski H, Aptel F, Belon F, Belin N, Chaignat C, Patry C, Clermont C, David E, Navellou JC, Labro G, Piton G, Capellier G (2018) Daily use of extracorporeal CO2 removal in a critical care unit: indications and results. *J Intensive Care* 6:36
 133. Yu TZ, Tatum RT, Saxena A, Ahmad D, Yost CC, Maynes EJ, O'Malley TJ, Massey HT, Swol J, Whitson BA, Tchantchaleishvili V (2021) Utilization and outcomes of extracorporeal CO2 removal (ECCO2R): Systematic review and meta-analysis of arterio-venous and veno-venous ECCO2R approaches. *Artif Organs* 46:763-774
 134. Zangrillo A, Landoni G, Biondi-Zoccai G, Greco M, Greco T, Frati G, Patroniti N, Antonelli M, Pesenti A, Pappalardo F (2013) A meta-analysis of complications and mortality of extracorporeal membrane oxygenation. *Crit Care Resusc* 15:172-178
 135. Zapol WM, Snider MT, Hill JD, Fallat RJ, Bartlett RH, Edmunds LH, Morris AH, Peirce EC, Thomas AN, Proctor HJ, Drinker PA, Pratt PC, Bagniewski AM, Miller RG, Jr (1979) Extracorporeal Membrane Oxygenation in Severe Acute Respiratory Failure: A Randomized Prospective Study. *JAMA* 242:2193-2196
 136. Zhang T, Liu L, Huang X, Gao X, Huan X, He C, Li Y (2024) The rapid change of shear rate gradient is beneficial to platelet activation. *Platelets* 35:2288679
 137. Zimmermann M, Bein T, Arlt M, Philipp A, Rupprecht L, Mueller T, Lubnow M, Graf BM, Schlitt HJ (2009) Pumpless extracorporeal interventional lung assist in patients with acute respiratory distress syndrome: a prospective pilot study. *Critical Care* 13:R10

7 Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1	Patientenkollektiv, Flussdiagramm	25
Abbildung 2	Balkendiagramme von Blutgasparametern (pH, PaCO ₂ , PaO ₂) und Horowitz-Index (PaO ₂ /FiO ₂) vor und vier bis sechs Stunden nach ECLS- Anlage	33
Abbildung 3	Balkendiagramme von Blut- und Gasflüssen initial (erster Wert nach ECLS- Anlage) und vier bis sechs Stunden nach ECLS-Anlage.....	34
Abbildung 4	Balkendiagramme: Mittelwerte Thrombozyten, Hb, Fibrinogen, AT III- Aktivität, INR, aPTT, LDH und Bilirubin gesamt jeweils vor und bis acht Tage nach ECLS-Anlage	36
Abbildung 5	Kaplan-Meier-Kurve zum Überleben innerhalb der drei Gruppen	38

8 Tabellenverzeichnis

Tabelle 1	Übersicht der einzelnen ECLS-Systeme.....	12
Tabelle 2	Fälle pro System und Jahr.....	26
Tabelle 3	Verteilung der Indikationen auf die einzelnen Gruppen	27
Tabelle 4	Allgemeine Patientencharakteristika.....	28
Tabelle 5	ECLS-Zeitparameter	29
Tabelle 6	Laborparameter vor ECLS-Anlage	30
Tabelle 7	Scores vor ECLS-Anlage.....	31
Tabelle 8	Beatmung vor ECLS-Anlage	31
Tabelle 9	Blutgasparameter und Horowitz-Index.....	32
Tabelle 10	Blut- und Gasflüsse initial sowie vier bis sechs Stunden nach ECLS-Anlage....	34
Tabelle 11	Katecholamindosis vor und vier bis sechs Stunden nach ECLS-Anlage	35
Tabelle 12	Heparininduzierte Thrombozytopenie	37
Tabelle 13	Transfusionen	37
Tabelle 14	Überlebenszeiten	38

9 Publikationen

Kongressbeiträge

Abstract und Poster, EURO ELSO 2017

Acquired Coagulation Disorders in Extracorporeal Lung Assist: Comparison Between avECCO₂R, vvECCO₂R and vvECMO.

M. Bedersdorfer, F. Seiler, M. Flaig, S. Hörsch, K. Hennemann, R. Muellenbach, A. Kamp, C. Metz, M. Alqudrah, H. Wilkens, F. Langer, R. Bals, P. M. Lepper and F. C. Trudzinski

Abstract und Poster, SPIG 2017

Vergleich zwischen avECCO₂R, vvECCO₂R und vvECMO bezüglich Auswirkung auf das Gerinnungssystem, Effektivität und Outcome.

M. Bedersdorfer, F. Seiler, M. Flaig, A. Kamp, C. Metz, M. Alqudrah, H. Wilkens, R. Bals, P. M. Lepper und F. C. Trudzinski

Abstract und Poster, DIVI 2017

Erworbene Gerinnungsstörungen bei extrakorporaler Lungenunterstützung: Vergleich zwischen avECCO₂R, vvECCO₂R und vvECMO.

M. Bedersdorfer, A. Kamp, F. Seiler, C. Metz, R. Bals, P. M. Lepper und F. C. Trudzinski

10 Danksagung

Ich danke Herrn Prof. Dr. med. Dr. rer. nat. Robert Bals, dass ich diese Arbeit an seiner Klinik erstellen durfte. Meinem Doktorvater Prof. Dr. med. Philipp Lepper danke ich für die Bereitstellung des Themas. Er hat mich immer wieder motiviert, ermutigt und mit seiner fachlichen Expertise inspiriert. Er ist mir sowohl als herausragender Kliniker und Wissenschaftler als auch in seiner Persönlichkeit ein Vorbild.

Mein aufrichtiger Dank gehört auch Frau Prof. Dr. med. Franziska Trudzinski für ihre Unterstützung und ihr Engagement in der Anfangsphase dieser Arbeit.

Ich danke Frau Dipl.-Inform. Monika Flaig für die Hilfe bezüglich der Datenbankabfrage. Frau Dipl.-Stat. Gudrun Wagenpfeil vom Institut für Medizinische Biometrie, Epidemiologie und Medizinische Informatik danke ich herzlich für die statistische Beratung. Ich danke Frau Martina Seibert stellvertretend für alle Mitarbeiterinnen und Mitarbeiter des klinischen Studienzentrums für die gute Zusammenarbeit.

Mein herzlicher Dank richtet sich an meine Schwiegereltern für ihre wertvolle Unterstützung. Günther Kiefer möchte ich zudem für das Korrekturlesen meinen Dank aussprechen.

Meiner Schwester bin ich von Herzen dankbar, dass sie immer für mich da ist, wenn ich ihre Hilfe brauche, nicht nur bei der Erstellung dieser Arbeit.

Ich bin meinen Eltern für ihre Förderung und Hingabe zutiefst dankbar. Sie haben stets alles darangesetzt, dass ich meine Pläne umsetzen konnte, sei es während meiner schulischen Laufbahn, im Studium, bei der Erstellung dieser Arbeit oder in sämtlichen anderen Lebensbereichen. Sie sind mir ein großes Vorbild.

Ein besonderer Dank gilt meiner Ehefrau Dr. med. Kathrin Bedersdorfer. Sie hat mir stets den Rücken freigehalten und mir den notwendigen Freiraum zur Fertigstellung dieser Arbeit geschaffen und dies über ihre eigenen Interessen gestellt. Ohne sie und ihre unermüdliche und bedingungslose Unterstützung wäre diese Arbeit in dieser Form nicht möglich gewesen.

11 Lebenslauf

Aus datenschutzrechtlichen Gründen wird der Lebenslauf in der elektronischen Fassung der Dissertation nicht veröffentlicht.