

Aus der
Universitätsklinik für Anästhesiologie und Intensivmedizin

**Vergleich der Mortalität bei früh und spät begonnener
vvECMO-Therapie aufgrund eines ARDS**

**Inaugural-Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades
der Medizin**

**der Medizinischen Fakultät
der Eberhard Karls Universität
zu Tübingen**

vorgelegt von

Korell, Lisa Rebecca Stefanie

2026

Dekan: Professorin Dr. S. Y. Brucker

1. Berichterstatter: Professor Dr. M. Köppen

2. Berichterstatter: Privatdozent Dr. M. Esser

Tag der Disputation: 19.05.2026

**Für meine Eltern
und meine Brüder
Für Christoph†**

Inhaltsverzeichnis

Abkürzungsverzeichnis	III
Abbildungsverzeichnis	V
Tabellenverzeichnis	VI
1 Einleitung	1
1.1 Definition des ARDS	1
1.2 Risikofaktoren und Pathophysiologie des ARDS	5
1.3 Inzidenz und Outcome des ARDS	11
1.4 Behandlungsstrategien des ARDS	13
1.5 vvECMO-Therapie bei ARDS	17
1.6 Indikationen und Kontraindikationen einer vvECMO-Therapie	20
1.7 Risiken und Komplikationen einer vvECMO-Therapie	22
1.8 Zielsetzung	24
2 Material und Methoden	25
2.1 Studiendesign und Ethikkommission	25
2.2 Patientenkollektiv	25
2.3 Datenerhebung	27
2.4 Statistische Analyse und Modellbewertung	28
3 Ergebnisse	30
3.1 Demographische Daten und Patientenmerkmale	30
3.2 Mortalität	32
3.3 Ursachen des ARDS	33
3.4 Beatmungstage vor vvECMO- und Dauer der ECMO-Therapie	34
3.5 Todesursachen und Komplikationen während der ECMO-Therapie ..	35

3.6	Erhobene Scores im Patientenkollektiv	36
3.7	Beatmungsstrategie und -parameter vor ECMO-Implantation	38
3.8	Mit der Gesamtmortalität unter vvECMO assoziierte Faktoren	40
3.8.1	Multivariate logistische Regression	41
3.8.2	Validierung der multivariaten Analyse.....	43
3.9	Alter der Patienten	44
3.10	Dauer der invasiven Beatmung vor vvECMO-Implantation.....	44
3.11	„Frühe“ versus „späte“ vvECMO-Therapie	49
4	Diskussion	52
4.1	Ventilator-assoziierte Lungenschädigung (VALI) und das „Lung rest“ Prinzip während der ECMO-Therapie	55
4.2	Komplikationen der ECMO-Therapie in der aktuellen Datenlage.....	57
4.3	Zusammenfassung der Ergebnisse.....	58
4.4	Einordnung der Ergebnisse in die aktuelle Datenlage	61
4.5	Limitationen der Studie	64
4.6	Schlussfolgerungen	66
5	Zusammenfassung	68
6	Literaturverzeichnis	70
7	Erklärung zum Eigenanteil	77
8	Veröffentlichungen	78
9	Danksagung.....	79

Abkürzungsverzeichnis

AEC I	Alveolarepithelzelle/Pneumozyt Typ I
AEC II	Alveolarepithelzelle/Pneumozyt Typ II
AECC	American-European Consensus Conference
ALI	Acute Lung Injury
APACHE II	Acute Physiology And Chronic Health Evaluation II
ARDS	Acute Respiratory Distress Syndrom
BMI	Body-Mass-Index
COPD	Chronic Obstructive Pulmonary Disease
COVID-19	Coronavirus Disease 2019
CPAP	Continuous Positive Airway Pressure
CRP	C-reaktives Protein
DAD	Diffuse Alveolar Damage
ECMO	Extracorporeal Membrane Oxygenation
EK	Erythrozytenkonzentrat
ELSO	Extracorporeal Life Support Organization
FFP	Fresh-Frozen-Plasma
FiO ₂	inspiratorische Sauerstofffraktion
HFOV	High-Frequency Oscillatory Ventilation
HFNO	High-Flow nasale Oxygen
HIT	Heparin-induzierte Thrombozytopenie
HLA-System	Humane Leukozytenantigen-System
IBW	Ideal Body Weight
ICU	Intensive Care Unit
IMV	Intermittent Mandatory Ventilation
iNO	inhalatives Sauerstoffmonoxid
KHK	Koronare Herzkrankheit
NHLBI	National Heart, Lung and Blood Institute
NIV	non-invasive Ventilation
OI	Oxygenierungsindex
OSAS	Obstruktives Schlafapnoe-Syndrom
P _a O ₂	arterieller Sauerstoffpartialdruck

PaO ₂ /FiO ₂	Oxygenierungs-/Horovitzindex (HI)
pAVK	periphere arterielle Verschlusskrankheit
PEEP	Positive End-Expiratory Pressure
PCT	Procalcitonin
PMN	Polymorphonukleäre Leukozyten
PPSB	Prothrombinkomplex-Konzentrat
SAPS II	Simplified Acute Physiology Score II
SOFA-Score	Sequential Organ Failure Assessment Score
RESP-Score	Respiratory ECMO Survival Prediction Score
TK	Trombozytenkonzentrat
TRAIL	Tumornekrose-verwandte Apoptose Liganden
TRALI	Transfusion Related Acute Lung Injury/ Transfusionsassoziiertes akutes Lungenversagen
va-ECMO	ECMO mit venöser Entnahme und arterieller Rückgabe
vv-ECMO	ECMO mit venöser Entnahme und venöser Rückgabe
VALI	Ventilator-assoziierte Lungenschädigung
vWS	Von-WillebrandSyndrom

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Sepsisbedingtes ARDS	6
Abbildung 2: Die normale Alveole	7
Abbildung 3: geschädigte Alveole	8
Abbildung 4: vvECMO mit femoralvenöser Kanülierung	18
Abbildung 5: vvECMO mit zweilumiger jugulärer Kanülierung	18
Abbildung 6: Strategien der Patientenauswahl	26
Abbildung 7: Vergleich der Beatmungsparameter zwischen Überlebenden und Nicht-Überlebenden vor vvECMO-Implantation	39
Abbildung 8: Unterschied der Anzahl der Beatmungstage vor ECMO- Implantation bei Überlebenden und Nicht-Überlebenden	45
Abbildung 9: Umgekehrte Vorhersage der Sterblichkeit basierend auf den Tagen der invasiven Beatmung vor Beginn der vvECMO-Therapie	46
Abbildung 10: Odds-Ratio 28-Tage- bzw. Gesamtsterblichkeit bei unter fünf Tagen maschineller Beatmung vor vvECMO-Implantation	50

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Berlin-Definition des ARDS	2
Tabelle 2: Diagnosekriterien der neuen globalen ARDS-Definition	4
Tabelle 3: Wichtigste Änderungen der neuen globalen ARDS-Definition	5
Tabelle 4: Auswirkungen von Beatmungsmanövern bei ARDS	15
Tabelle 5: Komplikationen während einer ECMO-Therapie bei ARDS	23
Tabelle 6: Patientenmerkmale des untersuchten Patientenkollektivs	30
Tabelle 7: Komorbiditäten des Patientenkollektivs	31
Tabelle 8: Laborwerte bei ECMO-Implantation	32
Tabelle 9: Sterblichkeit im untersuchten Patientenkollektiv	33
Tabelle 10: Ursachen des ARDS im untersuchten Patientenkollektiv	34
Tabelle 11: Beatmungstage vor vvECMO- und Dauer der ECMO-Therapie	35
Tabelle 12: Erhobene Scores im untersuchten Patientenkollektiv	37
Tabelle 13: mit der Gesamtmortalität assoziierte Faktoren	42
Tabelle 14: Tage der invasiven Beatmung vor vvECMO und prognostizierte Mortalität	47
Tabelle 15: Auswirkung der Dauer der invasiven Beatmung vor vvECMO auf die Sterblichkeit	51

1 Einleitung

Das akute Atemnotsyndrom (ARDS, Acute Respiratory Distress Syndrome) als akute inflammatorische Schädigung der Lunge wurde erstmals 1967 von Ashbaugh et al. (Ashbaugh, Bigelow et al. 1967) in einem Fallbericht über 12 Patienten beschrieben, deren akut aufgetretene Tachypnoe und Hypoxämie infolge verschiedener Krankheiten auf keine der damals üblichen Therapiemethoden ansprachen. Die Patienten zeigten eine reduzierte Compliance, erhöhte Atemarbeit, Atelektasen und diffuse alveoläre Infiltrate in der Röntgen-Thorax-Untersuchung (Ashbaugh, Bigelow et al. 1967). Die Mortalität des ARDS wurde in diesem Zeitraum noch mit bis zu 90% angegeben (Bernard, Artigas et al. 1994).

Bereits im Jahr 1980 bemerkte man mögliche Vorteile einer extrakorporalen Oxygenierung in der Behandlung eines ARDS (Gattinoni, Pesenti et al. 1980). Mehrere folgende Studien ließen vermuten, dass eine vvECMO-Therapie (venovenöse extrakorporale Membranoxygenierung) zu einer Reduktion der ARDS-Mortalität führen und langfristige Schäden durch eine ermöglichte Beatmungspause reduziert werden können (Gattinoni, Pesenti et al. 1980).

Auch im Jahr 2016 wurde die Mortalität bei Patienten mit schwerem ARDS weiterhin mit bis zu 46% (Bellani, Laffey et al. 2016) angegeben. Weiterhin unklar ist zudem, zu welchem Zeitpunkt der Erkrankung eine ECMO-Therapie begonnen werden sollte. In dieser retrospektiven Arbeit weisen die Daten auf eine geringere Mortalität hin, wenn innerhalb der ersten fünf Tage nach Diagnosestellung eines ARDS mit einer ECMO-Therapie begonnen wird.

1.1 Definition des ARDS

Im Jahr 1994 definierte die American-European Consensus Conference (AECC) das Akute Lungenversagen (ALI, Acute Lung Injury) als eine akut beginnende Hypoxämie mit einem Oxygenierungsindex (OI, paO_2/FiO_2 -Quotienten) unter

300mmHg mit Nachweis bilateraler Infiltrate in der Röntgen-Thoraxaufnahme. Das auftretende Lungenödem durfte hierbei nicht ausschließlich durch ein Links-herzversagen erklärbar sein. Das ARDS wurde als ALI mit schwerer Oxygenierungsstörung zunächst als Kategorie des akuten Lungenversagens bei einem Oxygenierungsindex unter 200mmHg definiert (Bernard, Artigas et al. 1994). Aufgrund einer Metaanalyse von 4188 ARDS-Patienten wurden die Diagnosekriterien für ein ARDS im Jahr 2012 in der sogenannten Berlin-Definition aktualisiert und der Begriff des ALI abgeschafft (Tabelle 1) (Force, Ranieri et al. 2012).

Tabelle 1: Berlin-Definition des ARDS (modifiziert nach (Force, Ranieri et al. 2012) Tabelle 3)	
Symptombeginn	Innerhalb einer Woche nach bekanntem klinischem Ereignis aufgetretene oder sich verschlechternde respiratorische Symptome.
Thorakale Bildgebung (Röntgenaufnahme oder Computertomographie)	Bilaterale Verschattungen, die nicht ausschließlich durch einen Erguss, Atelektasen oder Raumforderungen erklärbar sind.
Ursprung des Lungenödems	Respiratorische Insuffizienz, die nicht ausschließlich durch Herzinsuffizienz oder Flüssigkeitsüberladung erklärt werden kann. Objektive Beurteilung der Herzfunktion z.B. durch eine Echokardiographie erforderlich, zum Ausschluss eines hydrostatischen Ödems.
Oxygenierung	Leicht $200\text{mmHg} < \text{PaO}_2/\text{FiO}_2 \leq 300\text{mmHg}$ mit PEEP oder CPAP $\geq 5\text{cmH}_2\text{O}$
	Mäßig $100\text{mmHg} < \text{PaO}_2/\text{FiO}_2 \leq 200\text{mmHg}$ mit PEEP $\geq 5\text{cmH}_2\text{O}$
	Schwer $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 \leq 100\text{mmHg}$ mit PEEP $\geq 5\text{cmH}_2\text{O}$

Das ARDS wurde auch in dieser Definition über den plötzlichen Beginn eines nicht-kardialen Lungenödems mit resultierender respiratorischer Insuffizienz und Hypoxämie definiert. Der Zeitrahmen des akuten Beginns wurde hierbei genauer definiert und ein PEEP von mindestens 5cmH₂O vorausgesetzt. Basierend auf dem Grad der Oxygenierungsstörung wurde ein mildes ARDS (OI 200-300mmHg), ein mittelschweres ARDS (OI 100-200mmHg) und ein schweres ARDS (OI < 100mmHg) unterschieden.

Um auch ARDS-Patienten in Regionen mit eingeschränkten diagnostischen Möglichkeiten einer schnellen und adäquaten Therapie zuführen zu können, wurde im Rahmen einer Konsensus-Konferenz im Juli 2023 die Berlin-Definition angepasst. Es wurde die neue globale ARDS-Definition (Matthay, Arabi et al.

2024) veröffentlicht. Damit soll ein ARDS auch ohne standardmäßige Durchführung einer Blutgasanalyse, einer NIV-Therapie oder einer radiologischen Untersuchung diagnostiziert und folglich adäquat behandelt werden können (Matthay, Arabi et al. 2024). Das ARDS wird als akute, diffuse, entzündliche Lungenschädigung definiert, die durch prädisponierende Risikofaktoren wie beispielsweise einer Pneumonie, nichtpulmonale Infektion, Trauma, Transfusion oder Schock ausgelöst werden kann. Die daraus entstehende Schädigung führt durch erhöhte Lungengefäß- und Epithelpermeabilität mit Lungenödem und Atelektasenbildung zu einer Verminderung von belüftetem Lungengewebe. Klinisch resultieren eine arterielle Hypoxämie und diffuse radiologisch nachweisbare Verschattungen mit vermehrtem Shuntvolumen, vergrößertem alveolärem Totraum und verminderter Lungencompliance (Matthay, Arabi et al. 2024).

Außer der radiologischen Darstellung bilateraler Infiltrate mittels Röntgen-Thoraxaufnahme oder CT-Untersuchung erlaubt die neue Definition auch die Darstellung nicht belüfteter Lungenanteile mittels Ultraschalluntersuchung als gleichwertiges Diagnosekriterium. Diese Untersuchung sollte durch einen in Thorax-Sonographie erfahrenen Arzt durchgeführt werden, der die auf ein nicht kardiales Lungenödem hindeutenden Merkmale sicher erkennen kann (Matthay, Arabi et al. 2024).

Es wurden drei Patientenkategorien erstellt: Intubierte ARDS-Patienten, nicht-intubierte Patienten unter High-Flow-Therapie mit mindestens 30l/min und eine modifizierte Kategorie für Patienten in Regionen mit limitierten diagnostischen oder therapeutischen Möglichkeiten. In diesen, ressourcenlimitierten Situationen sind weder ein bestimmter minimaler PEEP noch eine High-Flow-Therapie zur Diagnosestellung eines ARDS erforderlich. Der neuen Definition zufolge ist hier auch die Verwendung der über die Pulsoxymetrie gemessenen Sauerstoffsättigung ($SpO_2/FiO_2 \leq 315$) als Alternative zum Oxygenierungsindex möglich (Matthay, Arabi et al. 2024).

Tabelle 2: Diagnosekriterien der neuen globalen ARDS-Definition (modifiziert nach (Matthay, Arabi et al. 2024) Tabelle 1)

Für alle ARDS-Kategorien geltende Kriterien:			
Risikofaktoren und Entstehung von Ödemen	Ausgelöst durch einen akuten prädisponierenden Risikofaktor wie Lungenentzündung, nicht-pulmonale Infektion, Trauma, Transfusion, Aspiration oder Schock. Lungenödem sind nicht vollständig durch eine Herzinsuffizienz oder eine Volumenüberladung und die Gasaustauschstörung nicht primär durch Atelektasen erklärbar.		
Symptombeginn	Akuter Beginn oder Verschlechterung einer hypoxämischen respiratorischen Insuffizienz innerhalb einer Woche nach dem erwarteten Beginn des prädisponierenden Risikofaktors oder neue oder sich verschlechternde respiratorische Symptome.		
Bildgebung des Thorax	Bilaterale Infiltrate im Röntgen- oder CT-Thorax oder bilaterale B-Linien und oder Konsolidierungen im Ultraschall, die nicht vollständig durch Ergüsse, Atelektase oder Raumforderungen erklärt werden können.		
Für bestimmte ARDS-Kategorien geltende Kriterien:			
	Nicht-intubiertes ARDS	Intubiertes ARDS	Ressourcen-Einschränkungen
Oxygenierung	$PaO_2/FiO_2 \leq 300\text{mmHg}$ oder $SpO_2/FiO_2 \leq 315\text{mmHg}$ und $SpO_2 \leq 97\%$ unter HFNO (high-flow nasale oxygen) mit einem Flow von mind. 30l/min oder NIV/CPAP-Therapie mit einem PEEP von mindestens 5 cmH ₂ O. (Geschätzte FiO_2 0,21 + 0,03 x O ₂ -Zufuhr in l/min)	Mild: $200 < PaO_2/FiO_2 \leq 300\text{mmHg}$ oder $235 < SpO_2/FiO_2 \leq 315$ (wenn $SpO_2 \leq 97\%$) Moderat: $100 < PaO_2/FiO_2 \leq 200\text{mmHg}$ oder $148 < SpO_2/FiO_2 \leq 235$ (bei $SpO_2 \leq 97\%$) Schwer: $PaO_2/FiO_2 \leq 100\text{mmHg}$ oder $SpO_2/FiO_2 \leq 148$ (bei $SpO_2 \leq 97\%$)	$SpO_2/FiO_2 \leq 315$ (bei $SpO_2 \leq 97\%$).

Sowohl die Blutgas- als auch die Sättigungsmessungen sollten in einer entspannten Ruhephase des Patienten, mindestens dreißig Minuten nach einer Positionsänderung oder Änderung der Beatmungsparameter oder der Flussrate durchgeführt werden. Oberhalb einer Sauerstoffsättigung von 97% gilt der Index SpO_2/FiO_2 nicht mehr als aussagekräftig Tabelle 3 (Matthay, Arabi et al. 2024).

Tabelle 3: Wichtigste Änderungen der neuen globalen ARDS-Definition (modifiziert nach (Matthay, Arabi et al. 2024) Tabelle 2)	
Berlin-Definition	Änderungen in der neuen globalen Definition
Bilaterale Infiltrate im Röntgen- oder CT-Bild des Thorax, die nicht vollständig durch Ergüsse, Atelektasen oder Raumforderungen erklärt werden können.	Zusätzlich kann Ultraschall verwendet werden, um beidseitige Belüftungseinschränkungen der Lunge darzustellen (mehrere B-Linien oder Konsolidierungen), solange die Untersuchung durch einen erfahrenen Anwender durchgeführt wird.
Drei durch den Index $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ definierte Schweregrade	$\text{SpO}_2/\text{FiO}_2$ kann zur Diagnose und Beurteilung des Schweregrades bei einer Sauerstoffsättigung $\leq 97\%$ verwendet werden.
Ein PEEP von mindesten 5 cmH_2O ist für alle Schweregrade erforderlich. Nur bei leichtem ARDS kann dies auch mit einem CPAP von mindestens 5 cmH_2O erfüllt werden.	Neue Kategorie des nichtintubierten ARDS für Patienten unter nichtinvasiver Atemtherapie mit $\text{HFNO} > 30\text{l/min}$ Neue Kategorie für ressourcenlimitierte Umgebung erfordert weder die Bestimmung eines PaO_2 noch wird eine Beatmung mit PEEP oder HFNO zur Diagnosestellung benötigt.

1.2 Risikofaktoren und Pathophysiologie des ARDS

Das Akute Atemnotsyndrom ist durch eine akute, diffuse Entzündungsreaktion der Lunge gekennzeichnet, die mit einer erhöhten Permeabilität einhergeht und zu einer Reduktion von belüftetem Lungengewebe führt (Force, Ranieri et al. 2012). Insgesamt gelten die klinischen, physiologischen und biologischen Manifestationen eines ARDS als sehr heterogen (Xu, Sheng et al. 2023).

Es können intrapulmonale und extrapulmonale Ursachen eines ARDS unterschieden werden. In den meisten Fällen tritt ein ARDS in Folge einer direkten Lungenschädigung auf. Intrapulmonale Ursachen wie eine Pneumonie, Aspiration oder eine mechanische Beatmung führen in erster Linie zu einer Schädigung des Alveolarepithels. Bei extrapulmonaler Ursache eines ARDS wie einer nicht-pneumogenen Sepsis, einer akuten schweren Pankreatitis oder im

Rahmen eines schweren Traumas, kommt es zunächst zu einer Schädigung des Endothels mit nachfolgendem Lungenödem (Xu, Sheng et al. 2023).

In Abbildung 1 zeigen Xu et al. (Xu, Sheng et al. 2023) wie sich ein ARDS aufgrund einer Sepsis durch Freisetzung aktiver Immunzellen und Entzündungsmediatoren in den Blutkreislauf entwickeln kann. Diese Zellen und Zytokine führen zu einer systemischen Schädigung des Gefäßendothels und Kapillar-endothels der Lunge und schließlich zum Auftreten eines ARDS.

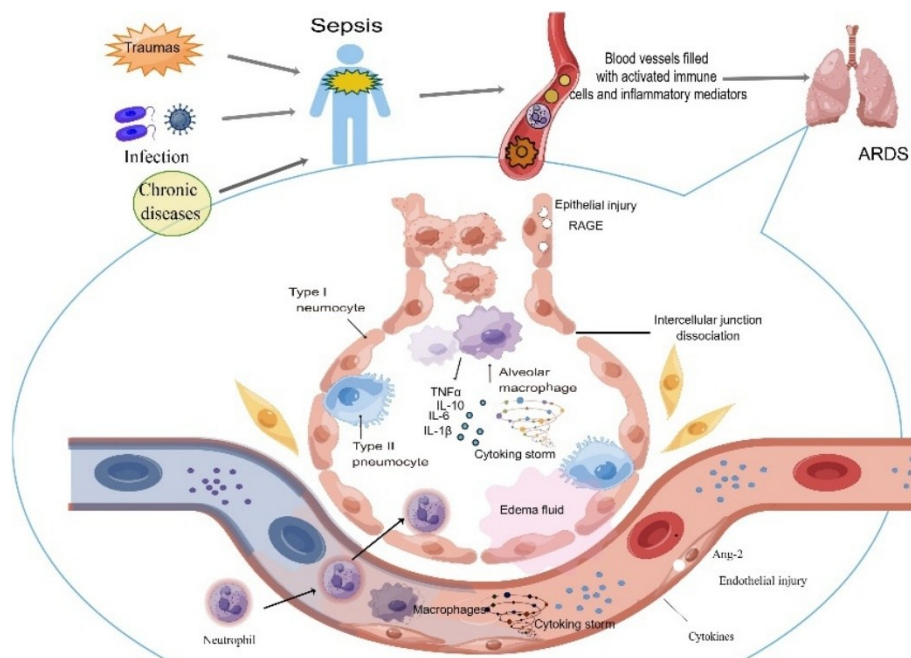


Abbildung 1: Sepsisbedingtes ARDS (modifiziert nach (Xu, Sheng et al. 2023) Abbildung 1)

Der Gasaustausch wird in der gesunden Lunge über eine möglichst kurze Diffusionsstrecke zwischen Atemluft und Blut ermöglicht. Diese Barriere besteht außer den Endothelzellen aus den Pneumozyten, flachen Epithelzellen, die untereinander durch Tight Junctions verbunden sind. Diese dichte Barriere reguliert den Flüssigkeits- und Ionenfluss durch das Epithel, verhindert den Durchtritt kleiner gelöster Stoffe und erlaubt die Diffusion von Sauerstoff und Kohlenstoffdioxid. Verstreut zwischen den den Gasaustausch ermöglichenden Typ-I-Pneumozyten wird 5% der Alveolaroberfläche von Surfactant produzierende Typ-II-Pneumozyten bedeckt. Das Surfactant ermöglicht eine Lungenausdehnung bei geringer Oberflächenspannung. Beide Alveolar-

epitheltypen sind in der Lage, überschüssige Flüssigkeit über apikale Natrium-Kanäle und basolaterale Na-K-Pumpen aus dem Alveolarraum zu absorbieren. Im Lungeninterstitium wird die absorbierte Flüssigkeit in erster Linie über Lymphgefäße weitertransportiert. Auch Endothelzellen sind durch Tight Junctions verbunden und regulieren den Übertritt von Flüssigkeit und Entzündungszellen in das Interstitium. Im Fall eines Alveolarödems hängt demnach die Reabsorption des Ödems von einer intakten Barriere und intakten Ionenkanälen der Epithel- und Endothelzellen ab.

In den Lufträumen befinden sich Alveolarmakrophagen und in den Alveolar-kapillaren große Mengen an polymorphonukleären Leukozyten (PMNs), die bei einer Infektion schnell in die Lufträume mobilisiert werden können (Abbildung 2) (Xu, Sheng et al. 2023, Matthay, Zemans et al. 2019).

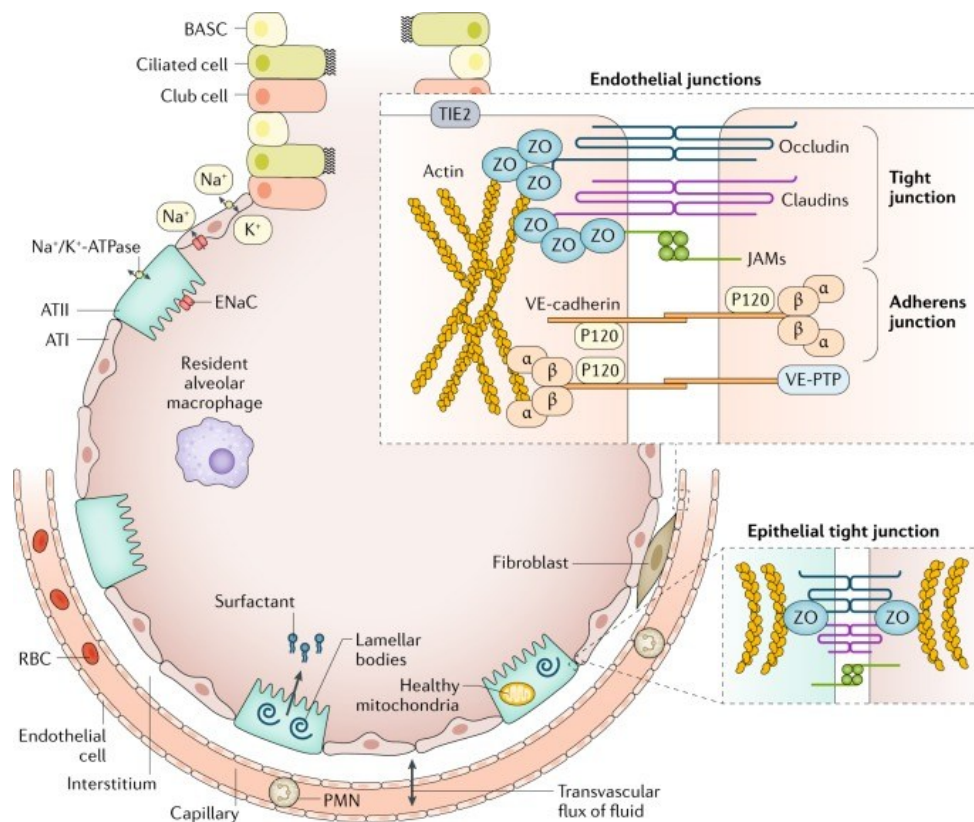


Abbildung 2: Die normale Alveole (modifiziert nach (Matthay, Zemans et al. 2019) Abbildung 1) BASC: bronchioalveolar stem cell; ENaC: epithelial sodium channel; JAM: junctional adhesion molecule; RBC: red blood cell

Immuneffektorzellen wie alveoläre Makrophagen, Neutrophile, Monozyten und Thrombozyten scheinen in der Entwicklung eines ARDS eine Rolle zu spielen. Durch verschiedene Faktoren wie Viren, Bakterien, Hyperoxie oder beatmungsbedingte Schädigungen kann das Epithel entweder direkt oder indirekt durch eine Entzündung geschädigt werden (Abbildung 3).

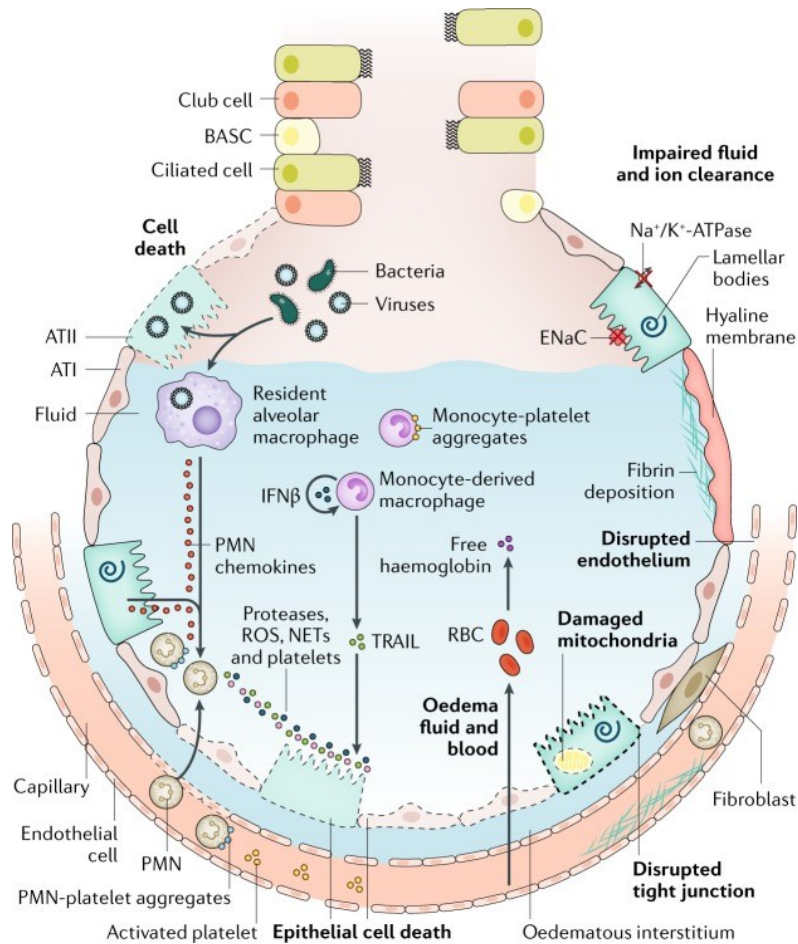


Abbildung 3: Die geschädigte Alveole (modifiziert nach (Matthay, Zemans et al. 2019) *Abbildung 3*)

Auch direkte Schädigungen werden durch sekundäre Entzündungen verschlimmert. Durch die Aktivierung von Toll-like-Rezeptoren der Typ-II-Alveolarzellen und Makrophagen gelangen vermehrt zirkulierende Immunzellen in die belüfteten Atemwege. Neutrophile Leukozyten setzen hierbei toxische Mediatoren frei, die das Endothel und Epithel schädigen können. Monozyten

können unter anderem durch Freisetzung des Tumornekrose-verwandten Apoptose-induzierenden Liganden (TRAIL) zu einer Epithelzellapoptose führen. Aktivierte Thrombozyten aggregieren mit polymorphonukleären Leukozyten (PMN) und Monozyten, während Erythrozyten zellfreies Hämoglobin freisetzen, was die Schädigung über oxidationsabhängige Mechanismen weiter verschlimmert. Zusätzlich können auch bakterielle, porenbildende Toxine oder mechanische Dehnung zu Verletzungen des Epithels führen. Es kommt zu einer erhöhten Endothel- und Epithelpermeabilität, die die Migration von Leukozyten weiter erleichtert und letztendlich zur Entstehung eines interstitiellen Lungenödems führt. Bei der akuten, entzündlichen Lungenschädigung scheinen außerdem Störungen der kalziumabhängigen vaskulären endothelialen Cadherin-Bindungen (VE-Catherin) benachbarter Endothelzellen eine Rolle zu spielen (Abbildung 3) (Matthay, Zemans et al. 2019, Xu, Sheng et al. 2023).

Ein ARDS ist durch ein alveoläres und interstitielles Ödem sowie durch eine Akkumulation von Proteinen, Neutrophilen und roten Blutzellen gekennzeichnet. Es kommt zu einem rechts-links-Shunt und einem Ventilations-Perfusions-Missverhältnis mit Vergrößerung des intrapulmonalen Totraums und damit zu einer arteriellen Hypoxämie und Hyperkapnie (Matthay, Zemans et al. 2019).

Innerhalb der ersten sieben Tage der akuten, exsudativen Phase des ARDS sind das interstitielle und alveoläre Ödem sowie die Entstehung eosinophiler Ablagerungen als hyaline Membranen Zeichen eines diffusen alveolären Schadens. Außerdem kann es zu Alveolarblutungen, Fibrinablagerungen und Atelektasenbildung kommen. Neutrophile und Thrombozyten scheinen wie auch proinflammatorische Moleküle wie Tumornekrosefaktoren, Angiopoietin 2 oder vaskuläre endotheliale Wachstumsfaktoren zusätzlich zur Erhöhung der Lungengefäßpermeabilität für Proteine beizutragen (Matthay, Zemans et al. 2019). Aufgrund der großen pathologischen Heterogenität des ARDS zeigt sich dieser diffuse alveoläre Schaden jedoch nur in einer Untergruppe von Patienten mit klinischem ARDS. Eine von 1991 bis 2010 durchgeführte Studie an 356 mit ARDS verstorbenen Patienten zeigte eine höhere Inzidenz eines diffusen alveolären Schadens, je länger ein ARDS bestand und je schwerer das ARDS klassifiziert wurde (Thille, Esteban et al. 2013).

Nach der exsudativen Phase kommt es in der meist über drei Wochen langen proliferativen Phase zu einer Hyperplasie der Typ-II-Pneumozyten (Matthay, Zemans et al. 2019). Typ-II-Pneumozyten können sich mitotisch teilen. Ihre Tochterzellen sind im weiteren Verlauf in der Lage, sich zu Typ-I-Pneumozyten zu differenzieren. In dieser Phase der Proliferation kann es zu einer Freisetzung von prokoagulatorischen Faktoren und intraalveolären Fibrinablagerungen in geschädigten Alveolen und verletztem Endothel kommen. Dies kann letztlich zu einer interstitiellen Fibrose führen (Matthay, Zemans et al. 2019).

Auch im Rahmen der Ventilator-assoziiertes Lungenschädigung (VALI) kommt es zu biomechanischen Entzündungsreaktionen mit den beschriebenen Schädigungen des Lungen- und des Alveolarepithels. Mechanismen, die das Endothel in der Lunge oder die Integrität des Lungenepithels verletzen, bewirken neben der Hypoxie und Hyperkapnie auch eine verminderte Lungencompliance. (Matthay, Zemans et al. 2019) Bereits ab 1974 (Webb and Tierney 1974, Parker, Townsley et al. 1984) wiesen erste experimentelle Studien darauf hin, dass ein erhöhter Atemwegsdruck und hohe Tidalvolumina eine akute Lungenschädigung weiter verschlechtern können. Dieses Ergebnis konnte in den folgenden Jahren mehrfach bestätigt werden (Webb and Tierney 1974, Parker, Townsley et al. 1984, Frank, Gutierrez et al. 2002, Dreyfuss, Soler et al. 2012). Neuere Studien zeigen zudem eine Senkung des diffusen alveolären Schadens und eine signifikante Mortalitätsreduktion unter lungenprotektiver Beatmung (Brower, Matthay et al. 2000, Thille, Esteban et al. 2013).

Ein Risiko einer Bluttransfusion ist die Entwicklung eines TRALI (Transfusion-Related Acute Lung Injury). Bei Transfusion von Plasma oder Vollblut weiblicher Spenderinnen zeigte eine Studie aus dem Jahr 2012 ein signifikant erhöhtes Risiko für ein TRALI. Die Menge der HLA-Klasse II Antikörper und der Anteil Antihumanes Neutrophilen-Antigen (HNA) pro Bluteinheit erwiesen sich als prädiktive Transfusionsrisikofaktoren. Außerdem scheinen weitere Faktoren wie chronischer Alkoholabusus, erhöhte IL-8-Spiegel, Leberoperationen, Schock, erhöhter Atemwegsspitzenndruck, ein fortgesetzter Nikotinabusus und eine positive Flüssigkeitsbilanz das Risiko zu erhöhen (Toy, Gajic et al. 2012).

1.3 Inzidenz und Outcome des ARDS

Die LUNG-SAFE Studie (Bellani, Laffey et al. 2016) aus dem Jahr 2016 zeigt, dass das Auftreten eines ARDS weiterhin häufig nicht erkannt wird und seine Inzidenz damit vermutlich höher liegt als bisherige Studien zeigen. Dieser Studie zufolge wurde ein ARDS nur in 60,2% der Fälle von den behandelnden Ärzten erkannt. Lediglich 51,3% der Patienten mit mildem ARDS und 78,5% der Patienten mit schwerem ARDS erhielten die korrekte Diagnose. Auch wenn die grundsätzliche Empfehlung zu einer lungenprotektiven Beatmung besteht, kann ein nicht erkanntes ARDS beispielsweise dazu führen, dass auch deutlich höhere Beatmungsdrücke toleriert werden. Es ist möglich, dass auch aus diesem Grund bei 64,9% der Patienten in dieser Studie mit einem Tidalvolumen über 8ml/kg PBW beatmet und bei nur 17,4% ein PEEP über 12cmH₂O angewendet wurde (Bellani, Laffey et al. 2016).

Insgesamt variieren die regionalen Angaben zur Inzidenz eines ARDS stark von nahezu 80 in den USA (Rubenfeld, Caldwell et al. 2005) bis zu etwas mehr als sieben (Villar, Blanco et al. 2011) Fällen pro 100 000 Einwohnern und Jahr in Spanien. Eine 2005 publizierte große prospektive Studie (Rubenfeld, Caldwell et al. 2005) untersuchte in 21 Krankenhäusern in King County, Washington, von 1999 bis 2000 die Inzidenz eines ARDS. Es wurden alle beatmeten Patienten über 15 Jahren eingeschlossen, die einen Oxygenierungsindex unter 300mmHg und bilaterale Infiltrate ohne Hinweis auf eine Linksherzinsuffizienz aufwiesen (1687 Patienten von insgesamt 6235 beatmeten Patienten). Der Studie zufolge lag die Inzidenz eines ALI bei 78,9 Fällen pro 100 000 Einwohnern pro Jahr und die Krankenhausmortalität bei 38,5%. Inzidenz und Mortalität stiegen nach den Ergebnissen der Studie mit dem Alter der Patienten deutlich an. Aufgrund dieser Ergebnisse wurde die Anzahl der Patienten mit einem ALI in den gesamten USA auf 190 600 Patienten pro Jahr geschätzt. Die Krankenhausmortalität bei Patienten mit einem Oxygenierungsindex unter 200mmHg lag bei 41,1%, im Gegensatz zu 28,6% bei Patienten mit einem Index über 200mmHg. In dieser Studie konnten nur 34% der Überlebenden direkt aus dem Krankenhaus nach Hause entlassen werden wobei viele Patienten weitere Pflege bei kognitiven

Einschränkungen, Schwäche, Depression oder posttraumatischer Belastungsstörung benötigten (Rubenfeld, Caldwell et al. 2005).

Auch die LUNG-SAFE Studie (Bellani, Laffey et al. 2016) zeigte 2014 in einer Untersuchung von 3022 maschinell beatmeten ARDS-Patienten in 50 Ländern eine Mortalität von 34,9% für Patienten mit mildem, 40% für Patienten mit moderatem und 46,1% mit schwerem ARDS. Die Prävalenz eines ARDS betrug 10,4% der Intensivpatienten und 23% aller maschinell beatmeten Patienten. Hierbei betrug die Prävalenz für ein mildes ARDS 30%, für ein moderaten ARDS 46,6% und 23,4% für ein schweren ARDS (Bellani, Laffey et al. 2016). Fraglich ist jedoch, inwieweit die Komorbiditäten der Patienten und ihr Alter die Mortalitätsrate beeinflussten. Eine sekundäre Analyse der LUNG SAFE Studie konnte zeigen, dass 20,8% der Patienten immunkompromittiert waren und die Mortalität in dieser Patientengruppe deutlich höher war als in der restlichen Studienpopulation (52,4% Mortalität vs. 36,2%; $p < 0.0001$) (Cortegiani, Madotto et al. 2018).

Eine weitere 2016 veröffentlichte Studie befasste sich mit der Veränderung der ARDS-Mortalität mit dem Patientenalter in den USA von 1999 bis 2013. Hier zeigte sich unter den an ARDS verstorbenen Patienten eine mit dem Alter steigende Mortalität sowie eine erhöhte Mortalität bei Männern (incidence rate ratio [IRR], 1.33; 95% CI, 1.26–1.41) (Cochi, Kempker et al. 2016) sowie bei Hispanoamerikanern und Afroamerikanern (4.07 per 100,000, 95% CI, 4.01–4.12) (Erickson, Shlipak et al. 2009, Cochi, Kempker et al. 2016).

Außerdem zeigten Patienten mit fortgesetztem Nikotinabusus (Calfee, Matthay et al. 2015), vorbestehendem Alkoholabusus (Moss, Bucher et al. 1996) und Hypoproteinämie mit Flüssigkeitsretention (Mangialardi, Martin et al. 2000) ein erhöhtes Risiko für die Entwicklung eines ARDS (Erickson, Shlipak et al. 2009).

Während der COVID-19-Pandemie zeigte sich die ARDS-Mortalität unverändert zwischen 37% und 41% (El-Solh, Meduri et al. 2021, Vuylsteke 2021). Während der zweiten COVID-Welle kam es nur zu einem leichten Abfall der Mortalität, was sich laut Herrmann et al. (Herrmann, Lotz et al. 2022) am ehesten durch strukturelle und patientenbezogene Faktoren, den ECMO-Fallzahlen der

jeweiligen Kliniken, sowie einer deutlich liberaleren Indikationsstellung der ECMO-Therapie erklären lässt.

1.4 Behandlungsstrategien des ARDS

In den vergangenen zwei Jahrzehnten wurden die Behandlungsmethoden des akuten respiratorischen Atemnotsyndroms (ARDS) kontinuierlich weiter untersucht und optimiert. Trotzdem zeigte sich auch während der COVID-19-Pandemie eine weiterhin hohe Morbidität und Mortalität des ARDS. Ansätze zur kausalen Behandlung der zugrunde liegenden entzündlichen Lungenerkrankung werden aktuell weiter erforscht. Besonders das aus dem National Heart Lung and Blood Institute (NHLBI) entstandene ARDS-Netzwerk entwickelte neue Strategien zur Behandlung eines ARDS (Thompson and Bernard 2011). Im Jahr 2021 waren 42 Krankenhäuser Teil dieses Netzwerkes, das seit 1994 in verschiedenen Studien über 5500 ARDS-Patienten untersuchte (Williams, Berg et al. 2021). Zu den wichtigsten therapeutischen Maßnahmen bei Patienten mit schwerem ARDS gehörten eine lungenprotektive Beatmung mit ausreichendem PEEP, ein eher restriktives Flüssigkeitsregime und die Lagerungstherapie (Williams, Berg et al. 2021).

Eines der ersten Prinzipien der Behandlung von ARDS-Patienten war die Verwendung niedriger Tidalvolumina während maschineller Beatmung. Im Jahr 2000 konnte eine Studie des ARDS-Netzwerkes nachweisen (Brower, Matthay et al. 2000), dass die Mortalität in der Gruppe der Patienten mit niedrigeren Tidalvolumina (Mittelwert $6,2 \pm 0,8$ ml/kgKG) signifikant niedriger war (31 % vs. 39,8%, $P=0,007$) als in der Gruppe der mit höheren Tidalvolumina beatmeten Patienten (Mittelwert $11,8 \pm 0,8$). Eine kontrollierte Anwendung niedriger Beatmungsdrücke im Rahmen einer lungenprotektiven Beatmung zeigte sich hierbei relevanter als ein normwertiger PaCO_2 .

Das Konzept einer lungenprotektiven Beatmung mit niedrigen Tidalvolumina zwischen 4 und 8 bzw. unter 6 ml/kg Idealgewicht und Plateau-Druckwerten von weniger als 30 cmH₂O gilt weiterhin als Standard im Management eines ARDS

(Fan, Del Sorbo et al. 2017). Insbesondere bei Patienten mit schwerer Lungenschädigung ist es allerdings auch aufgrund von unvollständiger Synchronisierung zwischen Patient und Beatmungsgerät mit folglich erhöhtem Plateaudruck nicht möglich, einen beatmungsassoziierten Schaden vollständig zu verhindern (Matthay, Zemans et al. 2019).

Nach einer 2020 durchgeführten multizentrischen, randomisierten und kontrollierten Studie (Barrot, Asfar et al. 2020) sollte als Oxygenierungsziel eine Sauerstoffsättigung von mindestens 93% erreicht werden. In dieser Studie wurde eine liberale Sauerstoffstrategie mit Ziel-PaO₂-Werten von 90 - 105mmHg und SpO₂-Werten von mindestens 96% mit niedrigeren Oxygenierungs-Zielwerten von paO₂ 55 - 70 und SpO₂ von 88 - 92% bei ARDS-Patienten verglichen. Bei deutlichem Vorteil der liberalen Sauerstoffstrategie auf die 90-Tage Mortalität musste die Studie nach 205 Patienten vorzeitig beendet werden (14% Unterschied in der Mortalität; 95% CI, 0,7-27,2) (Barrot, Asfar et al. 2020).

Bereits 1967 bemerkten Ashbaugh et al. (Ashbaugh, Bigelow et al. 1967) eine Besserung der Hypoxämie und eine Reduzierung von Atelektasen unter Implementierung eines positiven endexpiratorischen Drucks (PEEP). Es zeigte sich, dass durch die Anwendung eines PEEP und der damit einhergehenden Rekrutierung kollabierter Alveolen ein durch wiederholtes Öffnen und Zusammenfallen von Alveolen entstehendes Trauma reduziert und die Oxygenierung verbessert werden kann. Auch die Einflüsse eines angelegten PEEP auf die Hämodynamik wurden untersucht. 1975 definierten Suter et al. (Suter, Fairley et al. 1975) den optimalen PEEP für die kardiopulmonale Funktion als den Wert, mit dem die beste respiratorische Compliance messbar war. In den folgenden Jahren wurde der Fokus zunächst auf die PEEP-bedingte Besserung der Oxygenierung gelegt, bevor zunehmend die lungenprotektiven Eigenschaften in den Vordergrund rückten. Mittlerweile gilt als Anforderung an den optimalen PEEP, einen ausreichenden Gasaustausch zu ermöglichen, sowohl einen Kollaps der Atemwege als auch eine Überdehnung der Alveolen zu verhindern und dabei die Hämodynamik nicht zu beeinträchtigen. Jeder gewählte PEEP kann allerdings immer nur einen Kompromiss dieser Ziele darstellen. Laut Gattinoni und Marini (Gattinoni and Marini 2022) ist vermutlich der PEEP optimal,

bei dem eine ausreichende Oxygenierung unter möglichst niedriger inspiratorischer Sauerstoffgabe mit paCO_2 -Werten unter 50 - 55mmHg mit minimalen kardialen Auswirkungen, also ohne die Notwendigkeit kardioaktiver Medikamente oder Flüssigkeitstherapie, erreicht wird.

Tabelle 4: Auswirkungen von Beatmungsmanövern bei der Behandlung eines ARDS (modifiziert nach (Banavasi, Nguyen et al. 2021) Tabelle 4)		
Mechanische Beatmung	Auswirkung	Leitlinie
Lungenprotektive Beatmung (Tidalvolumen 4-8ml/kg, Plateaudruck < 30cmH ₂ O)	Mortalitätssenkung	Dringende Empfehlung für alle ARDS-Patienten
Höhere PEEP-Werte	Mortalitätssenkung bei schwerem ARDS	Bedingte Empfehlung
Rekrutementmanöver	Mortalitätssenkung in einigen Metaanalysen	Bedingte Empfehlung
Volumenkontrollierte Beatmung	Kein Unterschied in Mortalität, Lungencompliance oder Gasaustausch	Keine Empfehlung
Erhöhter Driving Pressure (Plateau-Druck – PEEP)	Erhöhte Mortalität	Keine Empfehlung
High frequency oscillatory ventilation (HFOV)	schädigend	Stark abgeraten

Eine 2008 veröffentlichte, multizentrische, randomisierte, prospektive Studie (Wiedemann 2008) an 1000 Patienten deutet darauf hin, dass eine restriktive Flüssigkeitstherapie und Förderung der Diurese eine schnellere Besserung der Lungenfunktion und Verkürzung der Beatmungszeit bewirkt. Auch wenn kein signifikanter Unterschied in der 60-Tage-Mortalität feststellbar war, erscheint eine flüssigkeitsrestriktive Therapie, auch im Hinblick auf die Pathophysiologie des ARDS mit der Entstehung eines nichtkardialen Lungenödems als sinnvoll (Wiedemann 2008, Casey, Semler et al. 2019).

1976 wurde nach Behandlung von fünf Patienten (Piehl and Brown 1976) mit beatmungspflichtigem, akutem respiratorischem Versagen beobachtet, dass es in Bauchlagerung zu einer relevanten Verbesserung der Oxygenierung kam.

Außerdem konnten durch die Lagerungstherapie auch tracheobronchiale Sekrete einfacher abgesaugt werden (Piehl and Brown 1976). Durch diese Erkenntnis und Untersuchungen wie computertomographische Darstellungen der Lunge in Rücken- und Bauchlagerung, die Gattinoni et al. (Gattinoni, Pelosi et al. 1991) durchführten, wuchs das Verständnis der Pathophysiologie der Belüftung verschiedener Lungenanteile während eines ARDS. Man geht davon aus, dass es durch die Bauchlagerung zu einer Alveolarrekrutierung (Guerin, Badet et al. 1999), einer Umverteilung der Luft in besser perfundierte, kaudale Bereiche und zu weniger Kompression von Lungenanteilen kommt (Albert and Hubmayr 2000). In den ersten randomisierten Studien zur Bauchlagerung konnte zunächst kein signifikanter Effekt auf die Mortalität gezeigt werden (Guerin, Gaillard et al. 2004, Taccone, Pesenti et al. 2009). Spätere, retrospektive Studien (Sud, Friedrich et al. 2014) lieferten erste Hinweise auf einen mortalitätssenkenden Effekt bei schwer hypoxämen Patienten, wenn eine Bauchlagerung über 16 Stunden unter lungenprotektiver Beatmung durchgeführt wurde (risk ratio 0,74, 95% CI 0,59 - 0,95; $I^2=29\%$). Im Jahr 2013 konnte in einer multizentrischen, prospektiven, randomisierten Studie (Guérin, Reignier et al. 2013) an 466 Patienten mit einem Oxygenierungsindex unter 150mmHg ein signifikanter Rückgang der 28- und 90-Tage-Mortalität unter lungenprotektiver Beatmung und täglich mindestens 16-stündiger Bauchlagerung gezeigt werden. Während der COVID-19-Pandemie zeigte sich auch bei nicht intubierten ARDS-Patienten eine Besserung der Oxygenierung unter Bauchlagerungstherapie (Coppo, Bellani et al. 2020).

Eine neuromuskuläre Blockade wird weiterhin nicht generell empfohlen, gilt jedoch kurzzeitig als sicherer Therapieversuch. Die Anwendung kann laut Meyer et al. (Meyer, Gattinoni et al. 2021) in manchen Fällen bei schwieriger Beatmungs-Synchronisierung eine lungenprotektive Beatmung ermöglichen und damit den Gasaustausch verbessern. Nach Beginn einer neuromuskulären Blockade sollte ihr Nutzen täglich reevaluiert und sie sollte so früh wie möglich beendet werden.

Trotz maximaler Ausschöpfung der beschriebenen therapeutischen Maßnahmen kann sich die klinische Situation von ARDS-Patienten weiter verschlechtern. Es kann zu schwerer Hypoxämie und Hyperkapnie mit respiratorischer Azidose und

Organversagen kommen und hierbei die Beatmungsinvasivität deutlich über lungenprotektive Werte hinaus reichen. In diesen Fällen kann eine ECMO-Therapie die letzte Behandlungsmöglichkeit darstellen, um eine Oxygenierung zu gewährleisten und das beatmungsbedingte Trauma zu minimieren (Meyer, Gattinoni et al. 2021). In randomisierten, kontrollierten Studien konnte allerdings bisher nicht endgültig bewiesen werden, dass eine ECMO-Therapie der konventionellen Therapie überlegen ist (Graham and Moran 2020). Weitere Rescue-Therapien können Recruitment-Manöver mit höheren PEEP-Werten, Inhalation von vasodilatativen Substanzen oder zusätzlicher Flüssigkeitsentzug durch eine kontinuierliche Dialyse darstellen (Meyer, Gattinoni et al. 2021).

1.5 vvECMO-Therapie bei ARDS

Die venovenöse extrakorporale Membranoxygenierung (vvECMO) wird bei Patienten mit schwerem ARDS als Rescue-Therapie eingesetzt, um die Oxygenierung zu verbessern und CO₂ aus dem Blut zu entfernen und der geschädigten Lunge Zeit zur Erholung zu ermöglichen (Schmidt, Tachon et al. 2013, Matthay, Zemans et al. 2019).

Hierzu wird zentralvenöses Blut über eine Kanüle entnommen, für den Gasaustausch an einer semimembranösen Membran vorbeigeführt und zentralvenös wieder dem Patienten zugeführt. Auf der einen Seite der semipermeablen Membran fließt das Blut des Patienten, auf der anderen Seite wird über den Sweep-Gasfluss und das Mischverhältnis von Sauerstoff und Luft das Blut mit Sauerstoff angereichert und Kohlendioxid aus dem Blut entfernt. Hierdurch kann eine ECMO-Therapie Patienten mit refraktärer Hypoxämie und respiratorischer Azidose unterstützen und damit eine lungenprotektive Beatmung mit geringeren Plateaudrücken im schwersten ARDS ermöglichen (Greendyk, Kanade et al. 2024).

Im Jahr 2009 konnten die Ergebnisse der CESAR-Studie eine signifikante Verbesserung des sechsmonatigen Überlebens nach ECMO-Therapie in spezialisierten Zentren aufzeigen (Peek, Mugford et al. 2009). Die im Jahr 2018

veröffentlichte EOLIA-Studie (ECMO to Rescue Lung Injury in Severe ARDS) (Rozencwajg, Guihot et al. 2019) lässt auf den Hauptnutzen einer ECMO-Therapie bei ARDS in der Minderung der beatmungsinduzierten Lungenschädigung schließen. Es konnte gezeigt werden, dass eine Verringerung der Beatmungsparameter, während einer ECMO-Therapie auch mit einer Abnahme von Biomarkern und Zytokinen der Ventilator-assoziierten Lungenschädigung einhergeht und somit auch ein Biotrauma minimieren kann (Rozencwajg, Guihot et al. 2019).

Bei einer vvECMO-Therapie entnimmt meist eine längere, femoralvenöse Kanüle desoxygeniertes Blut zentral vor dem rechten Vorhof, während die kürzere, meist juguläre Kanüle, das durch die ECMO oxygenierte und decarboxylierte Blut in die Vena cava superior zurück zum Patienten führt (Abbildung 4) (Greendyk, Kanade et al. 2024).

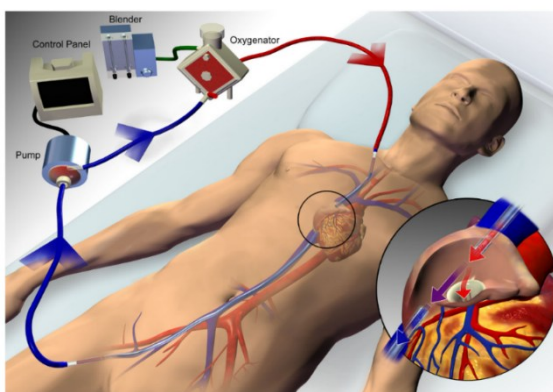


Abbildung 4: vvECMO mit femoralvenöser Kanülierung (modifiziert nach (Greendyk, Kanade et al. 2024))

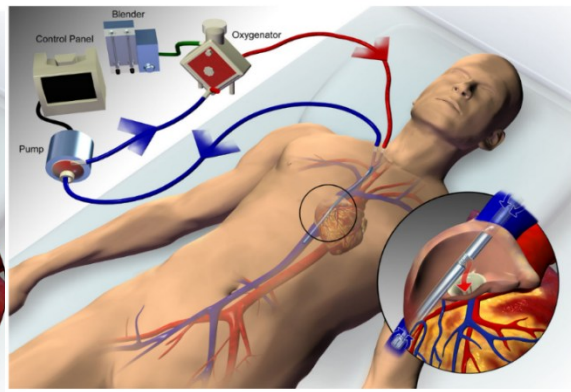


Abbildung 5: vvECMO mit zweilumiger jugulärer Kanülierung (modifiziert nach (Greendyk, Kanade et al. 2024))

Ebenfalls möglich ist die zweilumige juguläre (Abbildung 5) oder zweilumige femorale Kanülierung (Jenkins, Assmann et al. 2023).

Ein vvECMO-System besteht außer dem extrakorporalen Kreislauf mit venöser Entnahme- und venöser Rückgabekanüle aus einer Zentrifugalpumpe, die das desoxygenierte Blut durch einen Membranoxygenator pumpt, bevor es dem Körperkreislauf zurückgeführt wird. Zur Vermeidung thrombembolischer Komplikationen wie auch einer Koagulation innerhalb des Oxygenators müssen

die Patienten während der Therapie systemisch antikoaguliert werden (Jenkins, Assmann et al. 2023, Lotz, Ajouri et al. 2024).

Der Sauerstoffgehalt des Blutes hängt vom Hämoglobinspiegel, dem Sauerstoffpartialdruck, der Oxyhämoglobin-Dissoziationskurve und in geringem Maß von der Menge des gelösten Sauerstoffs ab. Diese physiologischen Größen wirken sich auf den minimal erforderlichen Blutfluss aus, der eine vollständige Oxygenierung des Patienten erreichen kann. Die Größe des Membranoxygenators und die Sauerstoffpartialdruckdifferenz zwischen dem fließenden Blut und dem Gasgemisch, dem sogenannten Sweep-Gas, das der ECMO zugeführt wird, ist ebenfalls entscheidend für die Fähigkeit der ECMO, das Blut mit Sauerstoff anzureichern (Schmidt, Tachon et al. 2013).

Eine weitere Rolle in der Oxygenierung spielen bei gleichbleibenden ECMO-Blutflussraten Veränderungen des Herzzeitvolumens. Einer Studie zufolge (Schmidt, Tachon et al. 2013) konnte ein ECMO-Blutfluss von mehr als 60% des systemischen Blutflusses bei nahezu vollständig aufgehobener Lungenfunktion eine arterielle Blutsättigung von über 90% bzw. einen arteriellen Sauerstoffpartialdruck von über 60mmHg bewirken. Aufgrund des höheren Diffusionsgradienten und der besseren CO₂-Löslichkeit kann Kohlendioxid auch bei deutlich niedrigeren ECMO-Flussraten vollständig entfernt werden kann. Die CO₂-Elimination ist umso stärker, je höher der CO₂-Blutgehalt und je höher der Sweepgasfluss sowie der Blutfluss eingestellt wird (Schmidt, Tachon et al. 2013).

Um weitere Schädigungen der Lunge durch die maschinelle Beatmung zu verhindern bzw. zu minimieren, wird eine sogenannte „ultraprotektive“ Beatmung unter ECMO-Therapie angestrebt. Gemäß einer prospektiven, multizentrischen auf 23 internationalen Intensivstationen durchgeführten Studie (Schmidt, Pham et al. 2019) konnten die Beatmungsparameter unter ECMO-Therapie signifikant reduziert werden. Das Tidalvolumen wurde bei einem PEEP über 10cmH₂O, auf $3,7 \pm 2\text{ml/kg}$ Idealgewicht und der Plateaudruck auf $24 \pm 7\text{cmH}_2\text{O}$ reduziert. Der Driving Pressure konnte auf $14 \pm 4\text{cmH}_2\text{O}$ gesenkt werden. Ein steigendes Atemzugvolumen mit niedrigerem Driving Pressure war hierbei im Verlauf der ECMO-Therapie, als Marker für eine verbesserte statische Compliance, mit

einem besseren Outcome verknüpft. In dieser Studie konnte allerdings kein Zusammenhang zwischen den Beatmungseinstellungen der ersten zwei ECMO-Behandlungstage und dem Überleben der Patienten gezeigt werden (Schmidt, Pham et al. 2019).

1.6 Indikationen und Kontraindikationen einer vvECMO-Therapie

Die venovenöse ECMO-Therapie kann bei Patienten in Betracht gezogen werden, bei denen Oxygenierung oder Decarboxylierung mit konventionellen Beatmungsmethoden und supportiven Therapien wie der Lagerungstherapie nicht mehr ausreichend gewährleistet werden kann. Die Indikationsstellung einer ECMO-Therapie, sowie deren Dauer, hängt laut Meyer et al. (Meyer, Gattinoni et al. 2021) deutlich von den lokalen Möglichkeiten einer ECMO-Therapie, dem Gesamtzustand des Patienten, seiner Komorbiditäten sowie dem vermuteten Patientenwillen ab. Eine interdisziplinäre Besprechung wird vor Therapiebeginn empfohlen.

In der EOLIA-Studie (Combes, Hajage et al. 2018) wurden Indikationskriterien für eine ECMO-Therapie definiert, die leicht vereinfacht weiterhin angewendet werden. Diese Kriterien beinhalten eine refraktäre Hypoxämie mit einem Oxygenierungsindex unter 50mmHg für über drei Stunden oder unter 80mmHg für über sechs Stunden bei einer F_{iO_2} über 0,8 und einem PEEP von mindestens 10cmH₂O. Außerdem stellt eine Hyperkapnie mit respiratorischer Azidose mit einem pH-Wert unter 7,25 mit einem $paCO_2 \geq 60$ mmHg für über sechs Stunden, trotz Ausreizen der Beatmungstherapie mit einem Anstieg des Plateaudrucks auf 32cmH₂O und einer Atemfrequenzsteigerung auf 35 Atemzüge pro Minute, eine Indikation zur ECMO-Therapie dar (Harnisch and Moerer 2021, Greendyk, Kanade et al. 2024). Auch in der 2021 veröffentlichten Leitlinie der Extracorporeal Life Support Organization (ELSO) zum Management von Patienten mit vvECMO-Therapie (Tonna, Abrams et al. 2021) gilt eine respiratorische Insuffizienz mit einem Oxygenierungsindex unter 80mmHg unter optimaler konventioneller Therapie sowie eine respiratorische Azidose mit einem pH unter 7,25 neben einer

Überbrückung vor Lungentransplantation als Indikationen für eine vvECMO-Therapie.

Laut Camporota et al. (Camporota, Meadows et al. 2021) sollte eine ECMO-Therapie möglichst frühzeitig bei potenziell reversiblen schweren Atemversagen mit fehlender Besserung unter dem Versuch der Beatmung in Bauchlage über mindesten sechs Stunden oder länger in Betracht gezogen werden. Vor dieser Entscheidung sollten jedoch auch weitere Kriterien berücksichtigt werden, wie bestehende Hinweise auf eine geringere Genesungswahrscheinlichkeit oder eine vorbestehende invasive mechanische Beatmung über mehr als sieben Tage.

Auch wenn die Kontraindikationen für den Einsatz einer ECMO zunehmend relative Kontraindikationen darstellen, gelten ein refraktäres oder etabliertes Multiorganversagen, der Nachweis einer schweren neurologischen Schädigung oder ein Herzstillstand für mehr als 15 Minuten als Ausschlusskriterien (Camporota, Meadows et al. 2021). Die Verweigerung einer möglichen Therapie ist grundsätzlich das Recht jedes orientierten Patienten oder der vorsorgeberechtigten Person nach dem vermuteten oder geäußerten Patientenwillen und stellt eine absolute Kontraindikation dar. Eine Gasaustauschstörung aufgrund einer nicht reversiblen schweren Lungenfibrose in Kombination mit Kontraindikationen für eine Lungentransplantation gilt zwar als absolute Kontraindikation für eine ECMO-Therapie, das Ausmaß der Fibrose ist jedoch meist nicht endgültig beurteilbar (Harnisch and Moerer 2021).

Das Alter ist ein bekannter Risikofaktor für die Mortalität bei ARDS (Cochi, Kempker et al. 2016), weswegen ein Alter über 70 Jahre als relative Kontraindikation anzusehen ist (Harnisch and Moerer 2021)

Infektionen mit der Notwendigkeit einer maschinellen Beatmung bei immungeschwächten Patienten sind ebenfalls mit einer erhöhten Mortalität verbunden, weswegen auch hier eine relative Kontraindikation für eine ECMO-Therapie beschrieben wird (Harnisch and Moerer 2021). Die direkte Phase nach einer hämatologischen Stammzelltransplantation wird als absolute Kontraindikation für eine ECMO-Therapie betrachtet. Die Immunkompetenz ist üblicherweise etwa sechs Monate nach Transplantation wiederhergestellt. Ab diesem Zeitpunkt ist

eine Stammzelltransplantation nur noch als relative Kontraindikation anzusehen (Harnisch and Moerer 2021).

Ein Simplified Acute Physiology Score (SAPS II) über 60 Punkte, ein Sepsis-Related/Sequential Organ Failure Assessment Score (SOFA-Score) über 12 Punkte und ein Respiratory Extracorporeal Membrane Oxygenation Survival Prediction Score (RESP-Score) schlechter als -2 Punkte stellen ebenfalls relative Kontraindikationen dar (Harnisch and Moerer 2021). Der Respiratory ECMO Survival Prediction (RESP) Score wurde retrospektiv aus den Daten der Extracorporeal Life Support Organization erstellt, um eine Vorhersage der Mortalitätsrate, während einer ECMO-Therapie treffen zu können. Der Score kann zwischen -22 und 15 liegen und wird in fünf Risikokategorien unterteilt. Risikokategorie IV (-2 bis -5) entspricht hierbei bereits einer Mortalität von 67% (Harnisch and Moerer 2021).

1.7 Risiken und Komplikationen einer vvECMO-Therapie

Eine vvECMO-Therapie kann den Gasaustausch im schweren ARDS sicherstellen. Außerdem ist es möglich, weitere Schädigung durch eine mechanische Beatmung zu verringern. Allerdings birgt dieses Verfahren auch einige Risiken. Bereits aufgrund der notwendigen Größe der Kanülen, kann es schon im Rahmen der Kanülierung zu lebensbedrohlichen Blutungen bei Perforation großer Gefäße kommen (Peek, Mugford et al. 2009).

In der internationalen EOLIA-Studie (Combes, Hajage et al. 2018), in der 249 ARDS-Patienten untersucht wurden, traten in der ECMO-Gruppe im Vergleich zur Kontrollgruppe signifikant häufiger Thrombozytopenien (absolute risk difference; 95% CI 0 bis 21) und Blutungsereignisse mit der Notwendigkeit der Erythrozytentransfusion auf (absolute risk difference 18%; 95% CI 6-30). Ischämische Schlaganfälle traten in dieser Studie in der ECMO-Gruppe seltener auf (ARR -5%;95% CI -10 bis -2), während hämorrhagische Schlaganfälle in beiden Gruppen vergleichbar häufig auftraten (Combes, Hajage et al. 2018). Durch den Kontakt der Thrombozyten mit der Fremdoberfläche des Oxygenators

und des Schlauchsystems sowie durch die mechanische Einwirkung der Pumpe besteht das Risiko für schwere Thrombozytopenien. Hierbei scheint die Dauer der ECMO-Therapie keinen Einfluss auf die Schwere der Thrombozytopenien zu haben (Abrams, Baldwin et al. 2016, Jiritano, Serraino et al. 2020).

Außerdem kann es durch den Kontakt des Blutes mit einer körperfremden Oberfläche auch zu einer Gerinnungsaktivierung und damit zu Thrombosen und Embolien kommen (Jenkins, Assmann et al. 2023).

Tabelle 5: Komplikationen während einer ECMO-Therapie bei ARDS (modifiziert nach (Thiagarajan, Barbaro et al. 2017) Tabelle 10)	
	Erwachsene (%)
Pumpenfehlfunktion	1,5
Oxygenatorfehlfunktion	9,1
Blutung an den Kanülen	13,2
Chirurgische Blutungen	10,5
Pulmonale Blutungen	6,1
ZNS-Blutungen	3,9
ZNS-Infarkte	2,0
Nierenversagen	9,3
Hyperbilirubinämie	8,7
Infektion	17,5

1.8 Zielsetzung

Auch heute ist ein durch respiratorische Insuffizienz mit akuter Hypoxämie aufgrund einer schweren Entzündung des Lungengewebes gekennzeichnetes akutes Atemnotsyndrom (ARDS) weiterhin mit einer hohen Mortalität verbunden (Gattinoni, Chiumello et al. 2020). Bisherige Maßnahmen konnten die Mortalität eines schweren ARDS von 80 % im Jahr 1967 auf ca. 45% senken (Phua, Badia et al. 2009, Bellani, Laffey et al. 2016). Dieser weiterhin hohe Wert lässt Raum für weitere Bemühungen zur Verbesserung der ARDS-Therapie.

Die venovenöse extrakorporale Membranoxygenierung (vvECMO) kann in Fällen eingesetzt werden, in denen durch konventionelle therapeutische Maßnahmen keine Besserung der Oxygenierung erreicht wird. Trotz der zuvor beschriebenen potenziellen Vorteile einer ECMO-Therapie für Patienten mit schwerem ARDS sind einige Fragen noch immer ungeklärt. (Peek, Mugford et al. 2009, Combes, Hajage et al. 2018) Während einer ECMO-Therapie gibt es weiterhin keinen Konsens über die Beatmungsstrategie (Schmidt, Stewart et al. 2015) und bis heute ist nicht geklärt, zu welchem Zeitpunkt der Erkrankung eine vvECMO-Therapie begonnen werden sollte.

In diese Arbeit sollen durch Datenanalyse Unterschiede hinsichtlich der Mortalität bei früh oder später begonnener vvECMO-Therapie nach Diagnosestellung eines ARDS untersucht werden. Es soll gezeigt werden, wie sich die genaue Anzahl der Tage invasiver mechanischer Beatmung vor Beginn einer vvECMO-Therapie auf die Patientensterblichkeit auswirken, um in Zukunft die nach wie vor hohe Mortalität dieses Krankheitsbildes zu senken.

2 Material und Methoden

2.1 Studiendesign und Ethikkommission

In dieser Arbeit wurde eine retrospektive monozentrische Beobachtungsstudie durchgeführt. Hierfür wurden die intensivmedizinischen Akten aller 274 Patienten analysiert, die von Januar 2012 bis Dezember 2022 wegen einer durch schweres ARDS verursachten Hypoxie mit einer vvECMO auf der Intensivstation des Universitätsklinikums Tübingen behandelt wurden. In die Analyse wurde die Dauer von der Diagnosestellung eines ARDS bis zum Beginn der ECMO-Therapie, die 28-Tage und 90 Tage Mortalität sowie weitere Vorerkrankungen und physiologische und laborchemische Parameter einbezogen. Um Risikofaktoren, die mit einer erhöhten Mortalität verbunden sind zu identifizieren, wurde eine multivariate Analyse mit logistischer Regression durchgeführt.

Die Ethikkommission des Universitätsklinikum Tübingen (IRB# 692/2022BO2) genehmigte die Arbeit und verzichtete auf eine informierte Zustimmung, da die Anonymität der Patienten gewahrt blieb.

2.2 Patientenkollektiv

Alle Patienten wurden untersucht, die von April 2012 bis Dezember 2021 in der Klinik für Anästhesiologie und Intensivmedizin im Universitätsklinikum Tübingen mit einer vvECMO-Therapie behandelt wurden. In diesem Zeitraum erhielten 274 Patienten eine ECMO-Therapie aufgrund eines schweren ARDS. 139 Patienten wurden vor der Verlegung in das Universitätsklinikum Tübingen bereits in anderen Krankenhäusern auf der Intensivstation behandelt.

Als Einschlusskriterien wurde ein schweres ARDS gemäß der Berlin Definition mit Implantation einer vvECMO aufgrund eines respiratorischen Versagens gewählt. In der Mehrzahl der Fälle wurde die Indikation zur ECMO-Implantation

entsprechend der Empfehlungen der Extracorporeal Life Support Organization (ELSO) gestellt. Allerdings wurde aufgrund der Dynamik des Krankheitsbildes, mit teils schnell progredientem Krankheitsverlauf, bei 41,8% der Patienten bereits vor Erfüllung der ELSO-Kriterien mit einer vvECMO-Therapie begonnen. Insgesamt erfüllten 158 Patienten die Einschlusskriterien.

Ausgeschlossen wurden Patienten, die während des Intensivaufenthaltes eine Kreislaufunterstützung mittels vaECMO erhielten. In den anderen Fällen führte ein unvollständiger Datensatz, insbesondere aufgrund eines Wechsels des Patientendokumentationssystems im Untersuchungszeitraum, zum Ausschluss der Patienten. Unter anderem konnten hier der genaue Zeitpunkt der Intubation, die Parameter zur Erhebung der Scores, die Beatmungsparameter oder die Laborparameter nicht aus den Krankenakten entnommen werden. Bei 12 Patienten wurde die vvECMO in einem externen Krankenhaus implantiert, sodass auch hier die Daten vor Implantation unvollständig waren. Insgesamt wurden 116 Patienten ausgeschlossen (Abbildung 6)

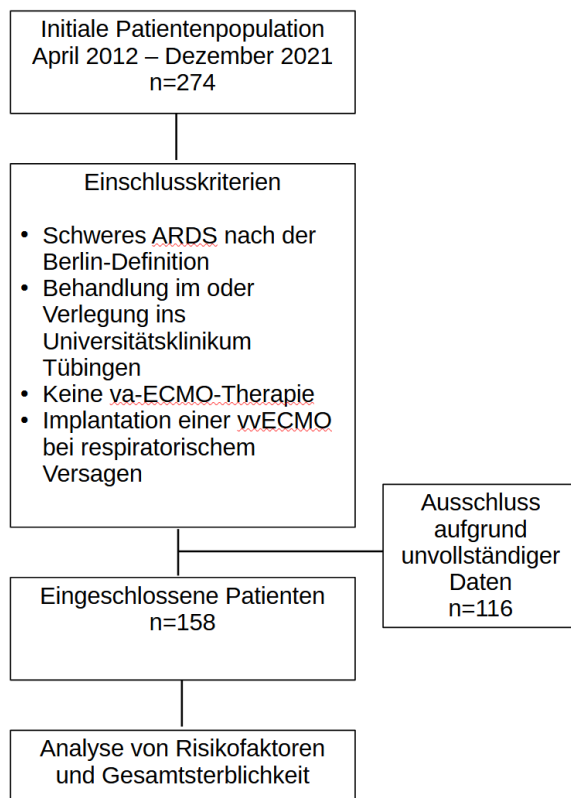


Abbildung 6: Strategien der Patientenauswahl

2.3 Datenerhebung

Für die Erstellung einer Datenbank wurden die digital archivierte intensivmedizinischen Krankenakten des Universitätsklinikums Tübingen gesichtet und ausgewertet. Es wurden Arztbriefe, Laborbefunde und Beatmungsparameter eingesehen und alle für die Fragestellung relevanten Daten in eine Datenbank übertragen. Bei vorherigem Aufenthalt auf Intensivstationen anderer Krankenhäuser wurden auch in das Datenarchiv eingescannte Befunde und Dokumente aus diesen Krankenhäusern einbezogen. Vor der endgültigen Auswertung umfasste die Datenbank folgende Parameter des Patientenkollektivs:

Alter, Geschlecht, Größe, Gewicht, BMI, Idealgewicht, Überleben, jeweils SAPS II, SOFA-Score, RESP-Score, Apache II Score und paO_2/FiO_2 bei Aufnahme auf Intensivstation und zum Zeitpunkt der ECMO-Implantation, ob eine Bauchlagerung vor ECMO-Therapie durchgeführt worden ist, Anzahl der Tage zwischen Intubation und ECMO-Implantation, Anzahl der Tage zwischen Diagnosestellung und ECMO-Implantation, ECMO-Dauer und Dauer des Intensivaufenthaltes.

Als mögliche Ursachen des ARDS wurde zwischen primären Ursachen wie bakterielle, virale oder mykotische Pneumonien, sowie sekundären Ursache wie Aspiration, Sepsis, Pankreatitis, Thoraxtrauma, V.a. TRALI und anderen Ursachen unterschieden.

Zum Zeitpunkt der ECMO-Implantation wurden folgende Laborwerte und Beatmungsparameter aus den Patientenakten in die Datenbank übertragen: Leukozytenzahl, Thrombozytenzahl, Kreatinin, CRP, PCT, Hämoglobin, Plateaudruck, Spitzenbeatmungsdruck, PEEP und die statische Compliance. Die Beatmungsparameter wurden automatisch vom Beatmungsgerät in das Patientendokumentationssystem der Intensivstation übertragen und konnten ausgelesen werden.

Weiterhin wurden aus den Krankenakten bereits bekannte Vorerkrankungen wie COPD, Asthma, OSAS, Nikotinabusus, KHK, arterielle Hypertonie, Sarkoidose, Diabetes mellitus, maligne Erkrankungen, chronische Niereninsuffizienz, pAVK,

Adipositas, Zustand nach Thrombosen, Transplantationen, Immunsuppression und Autoimmunerkrankungen entnommen.

Der Datenbank wurden während der Behandlung aufgetretene Komplikationen wie Blutungen, Kanüendislokationen, Koagulopathien, Thrombosen, Embolien, HIT, prolongiertes Weaning, dialysepflichtiges Nierenversagen, Sauerstoffbedarf bei Entlassung von Intensivstation hinzugefügt. Transfusionsbedarf sowie die Substitution von Gerinnungsprodukten, inklusive appliziertem Produkt und Dosis wurden ebenfalls nachverfolgt.

Der SOFA-Score wurde jeweils für die ersten sieben Tage nach Beginn der ECMO-Therapie berechnet.

In der Datenbank wurde im Todesfall zwischen den Todesursachen Blutung, Sepsis und End-of-life Decision unterschieden. Bei im Beobachtungszeitraum von 91 Tagen nach Diagnosestellung eines ARDS verstorbenen Patienten wurde zwischen nach 28 und nach 90 Tagen verstorbenen Patienten unterschieden.

2.4 Statistische Analyse und Modellbewertung

Als primärer Endpunkt wurde die 28-Tage-Mortalität der Patienten nach Diagnosestellung eines ARDS untersucht. Alle statistischen Analysen wurden mit JMP 16 (SAS Institute Inc., Cary, USA), Prism 9 (GraphPad Software Inc.) und SPSS Statistics für Windows V.28.0 (IBM Corp., 2020, Armonk, NY) durchgeführt.

Normalverteilte kontinuierliche Variablen wurde mit dem Shapiro-Wilk-Goodness-of-Fit-Test bewertet. Die Variablen wurden als Mittelwert und Standardabweichung angegeben. Nicht normalverteilte Stichproben wurden als Median (Interquartilsabstand) angegeben. Die absolute Anzahl einer Stichprobe wurde mit n benannt und relative Angaben wurden in Prozent dargestellt.

Um mögliche Risikofaktoren zu detektieren, die zu einer erhöhten Sterblichkeit führen könnten, wurden unter anderem univariate und multivariate logistische Regressions-Analysen durchgeführt. Variablen mit einem p-Wert von weniger als

0,05 in der univariaten Analyse wurden für weitere multivariate Analysen ausgewählt. Die Anpassungsgüte des Modells wurde mit dem Hosmer-Lemeshow-Test bewertet, und die Fläche unter der Receiver-Operating-Characteristic-Kurve (ROC-Kurve) wurde berechnet, um die Unterscheidungs-fähigkeit des Modells unter Verwendung der "leaving one out"-Korrektur zu bewerten.

Unterschiede in den Variablen zwischen den Gruppen wurden mit dem Student's t-Test, dem Mann-Whitney-U-Test, dem Chi-Quadrat-Unabhängigkeitstest oder dem exakten Test nach Fisher ausgewertet. P-Werte von weniger als 0,05 wurden als statistisch signifikant angesehen.

3 Ergebnisse

Sämtliche Daten dieser Arbeit wurden bereits 2023 im Journal Respiratory Research veröffentlicht (Rosenberger, Korell et al. 2023).

3.1 Demographische Daten und Patientenmerkmale

Von Januar 2012 bis Dezember 2021 wurden in der Klinik für Anästhesiologie und Intensivmedizin des Universitätsklinikums Tübingen 274 Patienten mit schwerem ARDS mit einer vvECMO-Therapie behandelt.

Insgesamt konnten hiervon 158 Patienten in die Studie eingeschlossen werden. Durch die digitalen Krankenakten konnte der genaue Zeitpunkt erfasst werden, an dem die Kriterien eines schweren ARDS erfüllt waren, sowie der Zeitpunkt der ECMO-Implantation. Das Patientenkollektiv setzte sich aus 38 weiblichen Patienten (24%) und einer deutlichen Mehrzahl männlicher Patienten (76%) zusammen. Das Durchschnittsalter der Patienten betrug 51 (± 13) Jahre. Tabelle 6 zeigt die demographischen Daten der Studienpopulation.

Tabelle 6: Patientenmerkmale der Studienpopulation (modifiziert nach (Rosenberger, Korell et al. 2023))				
	Gesamtkohorte (n=158)	Überlebende (n=96)	Nicht-Überlebende (n=62)	P-Wert
Demografische Daten				
Alter - Jahre (Mittelwert \pm SD)	51 \pm 13	48 \pm 13	55 \pm 11	0.0004
Weibliches Geschlecht – Anzahl (%)	38 (24)	26 (27)	12 (19)	0.2671
Größe - cm (Mittelwert \pm SD)	1.75 \pm 0.1	1.75 \pm 0.1	1.75 \pm 0.1	0.9214
Gewicht - kg (Mittelwert \pm SD)	93 \pm 22	95 \pm 23	89 \pm 20	0.0702
Body Mass Index (kg/m ²) (IQR)	30 \pm 6	30 \pm 7	29 \pm 6	0.0708
Nierenersatztherapie Nr. (%)	84 (53)	42 (44)	42 (68)	0.0035[#]

IQR = Interquartilsbereich

= Exakter Test nach Fischer

In Tabelle 7 sind die untersuchten Komorbiditäten der Studienpopulation dargestellt. Insgesamt wiesen lediglich 15% der Patientinnen und Patienten eine vorbestehende Lungenerkrankung wie COPD oder Asthma auf. Die Verteilung dieser Vorerkrankungen war zwischen den Überlebenden (14%) und Nicht-Überlebenden (14%) vollständig ausgeglichen ($p=1,0000$). Ein Nikotinabusus lag bei 14% der Patienten vor (Überlebende 14% vs. Nicht-Überlebende 13%; $p=0,8183$). Auch für Autoimmunerkrankungen (Überlebende 3%, Nicht-Überlebende 5%; $p=0,680$) zeigte sich kein signifikanter Unterschied. Insgesamt zeigte sich für keine der in der Datenbank erfassten Komorbiditäten ein Zusammenhang mit einer erhöhten Mortalität (Rosenberger, Korell et al. 2023).

Tabelle 7: Komorbiditäten des untersuchten Patientenkollektivs (modifiziert nach (Rosenberger, Korell et al. 2023))

	Gesamtkohorte (n=158)	Überlebende (n=96)	Nicht-Überlebende (n=62)	P-Wert
Lungenkrankheiten (COPD, Asthma)	23 (15)	14 (14)	9 (14)	1.0000 [#]
Koronare Herzkrankheit	8 (5)	4 (4)	4 (6)	
Aktiver Raucher	22 (14)	14 (14)	8 (13)	0.8183 [#]
Bösartige Erkrankungen in der Vorgeschichte (solide)	12 (8)	6 (6)	6 (10)	0.5411 [#]
Autoimmunerkrankung	6 (3)	3 (3)	3 (5)	0.6800 [#]

[#] = Exakter Test nach Fischer

Die laborchemischen Parameter vor Implantation der vvECMO (Tabelle 8) wiesen hingegen zwei signifikante Unterschiede in den Gruppen der Überlebenden und Nicht-Überlebenden auf. Sowohl die Thrombozytenzahl ($p=0,0322$) als auch der Hämoglobinwert ($p=0,0069$) waren in der Gruppe der verstorbenen Patienten signifikant niedriger als in der Gruppe der Überlebenden (Rosenberger, Korell et al. 2023).

Tabelle 8: Laborwerte bei vvECMO-Implantation (modifiziert nach (Rosenberger, Korell et al. 2023))

	Gesamtkohorte (n=158)	Überlebende (n=96)	Nicht- Überlebende (n=62)	P-Wert
Leukozyten (10 ³ / μ l; IQR)	12 (0.8 - 17.3)	12 (0.8 - 18.1)	12 (1.18-27.7)	0.4047
Thrombozyten (10 ³ / μ l; IQR)	211 (142 - 316)	228 (162 - 341)	194 (119-277)	0.0322
Kreatinin (mg/dl; IQR)	1.1 (0.7 - 1.7)	1.0 (0.7 - 1.5)	1.2 (0.7-2.2)	0.2168
CRP (mg/dl; IQR)	18.5 (11 - 27)	18.3 (9 - 28)	18.5 (12.0 - 24.7)	0.9394
PCT (ng/ml; IQR)	1.51 (0.43 - 6.26)	1.35 (0.40 - 7.46)	1.7 (0.5- 4.0)	0.9985
Hämoglobin (g/dl; IQR)	10.9 (8.8 - 12.9)	11.9 (8.9 - 13.3)	10.1 (8.6-11.9)	0.0069

IQR = Interquartilsbereich

= Exakter Test nach Fischer

3.2 Mortalität

Eine Analyse der 28-Tage- sowie der Gesamtmortalität wurde durchgeführt. Während der ersten 28 Tage nach vvECMO-Implantation betrug die Mortalitätsrate zunächst nur 22,6% (n=36). Trotzdem verstarben insgesamt 39,2% der untersuchten Patienten (n=62) noch im Verlauf des stationären Aufenthaltes (Rosenberger, Korell et al. 2023).

Tabelle 9: Sterblichkeit im untersuchten Patientenkollektiv (modifiziert nach (Rosenberger, Korell et al. 2023))

	Gesamtkohorte (n=158)
Gesamtsterblichkeit - Nr. (%)	62 (39.2)
28-Tage-Sterblichkeit - Nr. (%)	36 (22.6)

3.3 Ursachen des ARDS

Eine Analyse der Ursachen des akuten Atemnotsyndroms im untersuchten Patientenkollektiv zeigt, dass mit 87% in der Mehrheit der Fälle ein primäres ARDS vorlag (n=138). Ein sekundäres ARDS, dass sich gleichmäßig auf die Gruppen der Überlebenden (10%) und Nicht-Überlebenden (10%) verteilte, wurde demgegenüber nur bei 13% der Patienten und Patientinnen diagnostiziert (Tabelle 10) (Rosenberger, Korell et al. 2023).

In der Gruppe des primären ARDS wurde die Indikation zur vvECMO-Therapie mit 56% am häufigsten aufgrund eines COVID-19-assoziiertes ARDS gestellt. Auch wenn der Anteil in der Gruppe der Überlebenden (51%) niedriger war als in der Gruppe der Nicht-Überlebenden (63%) zeigte der Unterschied keine statistische Signifikanz ($p=0,1894$) (Rosenberger, Korell et al. 2023).

Ein durch andere virale Erreger verursachtes ARDS trat in 15 % der Fälle auf, wobei sich auch hier kein signifikanter Unterschied zwischen den Überlebenden (17%) und Nicht-Überlebenden (11%) ergab ($p=0,4889$). Ebenso häufig lag ein durch eine bakterielle Pneumonie (15%) verursachtes ARDS vor. Auch hier wurde keine Signifikanz erreicht ($p=0,0690$)

Unter anderen primären Ursachen (8%) wurden seltenere Ursachen eines primären ARDS zusammengefasst. Hier wurden in erster Linie ARDS-Patienten mit alleinigem Nachweis mykotischer Erreger als Ursache einer Pneumonie aufgeführt.

13% der Patienten erhielten eine vvECMO-Therapie aufgrund eines sekundären ARDS nach Sepsis, Pankreatitis und anderen Ursachen (jeweils 10% bei Überlebenden und Nicht-Überlebenden; $p=1,0000$) (Rosenberger, Korell et al. 2023).

Tabelle 10: Ursachen des ARDS im Patientenkollektiv (modifiziert nach (Rosenberger, Korell et al. 2023))

	Gesamtkohorte (n=158)	Überlebende (n=96)	Nicht- Überlebende (n=62)	P-Wert
Primäres ARDS n (%)	138 (87)			
Bakterielle Lungenentzündung n (%)	23 (15)	18 (19)	5 (8)	0.0690 [#]
Virale Lungenentzündung (andere als COVID-19) n (%)	24 (15)	16 (17)	7 (11)	0.4889 [#]
COVID-19 n (%)	88 (56)	49 (51)	39 (63)	0.1894 [#]
Andere Ursachen	13 (8)	3 (3)	5 (8)	
Sekundäres ARDS n (%)	20 (13)	10 (10)	6 (10)	1.0000 [#]

3.4 Beatmungstage vor vvECMO-Therapie und Dauer der ECMO-Therapie

Zum Zeitpunkt der vvECMO-Kanülierung waren die Patienten und Patientinnen im Median einen Tag invasiv beatmet (Tabelle 11). Hier zeigte sich ein signifikanter Unterschied in der Beatmungsdauer zwischen der Gruppe der Überlebenden (1-3 Tage, IQR) und der verstorbenen Patienten (1-6 Tage, IQR; $p=0,0001$). Alle eingeschlossenen Patienten erhielten eine vvECMO-Therapie aufgrund eines schweren ARDS. Der mediane Oxygenierungsindex paO_2/FiO_2 lag am Aufnahmetag auf die Intensivstation bei 76mmHg (Überlebende 74mmHg vs. Nicht-Überlebende 83mmHg; $p=0,0284$) und am Tag der Implantation der ECMO-Implantation bei 73mmHg (Überlebende 73mmHg vs. Nicht-Überlebende 72mmHg; $p=0,9489$) (Rosenberger, Korell et al. 2023).

Die mediane Dauer der vvECMO-Therapie lag bei 19,5 Tagen. Hier zeigte sich kein Unterschied zwischen den Gruppen der überlebenden und nicht-überlebenden Patienten ($p=0,5747$).

Tabelle 11: Beatmungstage vor vvECMO- und Dauer der ECMO-Therapie im untersuchten Patientenkollektiv (modifiziert nach (Rosenberger, Korell et al. 2023))				
	Gesamtkohorte (n=158)	Überlebende (n=96)	Nicht- Überlebende (n=62)	P-Wert
Tage von der Intubation bis zur VV-ECMO (IQR)	1 (1 - 4)	1 (1 - 3)	3.5 (1 - 6)	<0.0001
Dauer der vvECMO-Unterstützung (IQR)	19.5 (11-32)	19.5 (11-32)	19.5 (11-32)	0.5747

Vor Beginn der vvECMO-Therapie wurde bei 72,15% der Patienten eine Bauchlagerungstherapie durchgeführt, 44 Patienten erhielten keine Lagerungstherapie. Ein signifikanter Einfluss der Lagerungstherapie vor Beginn der vvECMO-Therapie auf die Mortalität zeigte sich nicht ($p=0,2312$) (Rosenberger, Korell et al. 2023).

3.5 Todesursachen und Komplikationen während der vvECMO-Therapie

Die Mehrzahl der verstorbenen Patienten ($n=30$) verstarb im Rahmen des septischen Schocks, 24 Patienten aufgrund einer End-of-life-Decision bei ausgedehntem Lungenschaden oder ausgeprägter Hirnschädigung mit fehlender Aufwachreaktion. Die restlichen Patienten waren aufgrund einer unstillbaren pulmonalen Blutung oder ausgedehnten intrakraniellen Blutungskomplikationen verstorben.

Komplikationen traten in der Studienpopulation während der vvECMO-Therapie insgesamt häufig auf. Bei 66% der Patienten wurde eine Blutungskomplikation beschrieben. Hierbei handelte es sich in 19% um pulmonale Blutungen und zu 9% um intrazerebrale Blutungen, wobei neun Patienten, während einer Blutungskomplikation verstarben. In 76% kam es zu Sekundärinfektionen und in 52% der Fälle war ein Nierenersatzverfahren erforderlich. 11% der Patienten waren auch

nach Verlegung von der Intensivstation noch auf eine Dialyse angewiesen. Thrombosen traten in 14% und Embolien bei 10% der Patienten auf. In 32% der Fälle wurde ein prolongiertes Weaning vom Beatmungsgerät beschrieben und nahezu alle Patienten waren zum Zeitpunkt der Verlegung von der Intensivstation weiterhin sauerstoffpflichtig.

3.6 Erhobene Scores im Patientenkollektiv

Um einen Vergleich der Krankheitsschwere zu verschiedenen Zeitpunkten des Krankheitsverlaufs zu ermöglichen, wurden bei Aufnahme auf die Intensivstation und am Tag der vvECMO-Implantation Schweregrad- und Risikoscores erhoben. In Tabelle 12 sind die intensivmedizinischen Scores wie der SOFA-Score, APACHEII und RESP-Score für die Gesamt-Studienpopulation sowie stratifiziert für die Gruppe der Überlebenden (n=96) und Nicht-Überlebenden (n=62) dargestellt.

Bei Aufnahme auf die Intensivstation zeigte sich ein signifikanter Unterschied bei Betrachtung der Oxygenierungsindizes beider Gruppen ($p=0,0284$). Die Patienten der Gruppe der Überlebenden wiesen einen Median von 74 (IQR 62-99) und die der Nicht-Überlebenden einen Median von 83 (IQR 64-132) auf. In dieser Studienpopulation lag somit in der Gruppe der Nicht-Überlebenden eine geringfügig bessere initiale Oxygenierung vor (Rosenberger, Korell et al. 2023).

Hinsichtlich des SOFA-Scores zeigten sich keine signifikanten Unterschiede zwischen beiden Gruppen (Median 8 vs. 9; $p=0,6496$). Ebenso war der APACHE-II-Score zwischen beiden Gruppen vergleichbar und es ließ sich kein signifikanter Unterschied im Schweregrad der Erkrankung feststellen.

Am Tag der vv-ECMO-Implantation unterschied sich der RESP-Score hochsignifikant zwischen beiden Gruppen ($p=0,0001$). Der RESP-Score bildet eine prognostische Einschätzung der Überlebenschance unter ECMO-Therapie ab. Nicht-Überlebende wiesen einen niedrigeren RESP-Score auf (Median 1 vs. 3). Obwohl die Werte des SOFA-Scores tendenziell höher bei

Nicht-Überlebenden (Median 10) als bei Nicht-Überlebenden (Median 9) waren, erreichten sie keine statistische Signifikanz. Ebenso zeigte der Oxygenierungsindex bei ECMO-Implantation keinen signifikanten Unterschied zwischen Überlebenden und Nicht-Überlebenden ($p=0,9489$) (Rosenberger, Korell et al. 2023).

In dieser Studienpopulation unterschieden sich die klassischen Schweregrad-Scores nicht signifikant zwischen überlebenden und verstorbenen Patienten. Der erhobene RESP-Score zum Zeitpunkt der ECMO-Implantation (Überlebende 1 - 4 IQR vs. Nicht-Überlebende -1 - 2; $p=0,0001$) zeigte sich hingegen als deutlicher prognostischer Marker.

Tabelle 12: Erhobene Scores im Patientenkollektiv (modifiziert nach (Rosenberger, Korell et al. 2023))				
	Gesamtkohorte (n=158)	Überlebende (n=96)	Nicht- Überlebende (n=62)	P-Wert
Bei Aufnahme auf der Intensivstation				
SOFA (IQR)	8 (6-10)	8 (5-11)	9	0.6496
APACHEII (IQR)	18 (15 - 22)	18 (15-21)	19 (15.5-23.5)	0.4862
paO ₂ /FiO ₂ -Verhältnis (IQR)	76 (63-102)	74 (62-99)	83 (64-132)	0.0284
Am Tag der VV-ECMO-Implantation				
SOFA (IQR)	9 (8-11)	9 (7-11)	10 (8-11)	0.0824
RESP-Score (IQR)	2 (0-4)	3(1-4)	1 (-1 - 2)	0.0001
PaO ₂ /FiO ₂ -Verhältnis (IQR)	73 (58 - 85)	73 (58-86)	72 (58-84)	0.9489

3.7 Beatmungsstrategie und Beatmungsparameter vor ECMO-Implantation

Alle Patienten der Studienpopulation erhielten während der vvECMO-Therapie eine Lagerungstherapie. Allerdings wurde nur bei 72,15% der Patienten bereits vor ECMO-Therapie eine Lagerungstherapie durchgeführt. Die Lagerungstherapie vor ECMO-Therapie zeigte in diesem Patientenkollektiv keine signifikante Korrelation mit der Mortalität ($p=0,2312$) (Rosenberger, Korell et al. 2023).

Außer einer durchgeführten Bauchlagerung vor Beginn der ECMO-Therapie wurden auch die Beatmungsparameter vor vvECMO-Kanülierung untersucht. Hierfür wurden folgende Beatmungsparameter in die Datenbank übertragen und ausgewertet: inspiratorischer Spitzendruck, Plateaudruck, PEEP und die statische Compliance. Bei einem Vergleich dieser Parameter zwischen überlebenden und nicht überlebenden Patienten mittels Mann-Whitney-U-Tests ergab sich für keinen Parameter ein signifikanter Unterschied (Abbildung 7). Überlebende wiesen einen mittleren inspiratorischen Spitzendruck von $35,17 \pm 12 \text{ cmH}_2\text{O}$ auf ($n=90$), während Nicht-Überlebende einen vergleichbaren Wert von $37,86 \pm 14 \text{ cmH}_2\text{O}$ zeigten (Rosenberger, Korell et al. 2023).

Der Plateaudruck war in der Gruppe der Überlebenden mit durchschnittlich $30,36 \text{ cmH}_2\text{O} \pm 6,10 \text{ cmH}_2\text{O}$ ($n=89$) minimal höher als in der Gruppe der Nicht-Überlebenden ($29,68 \text{ cmH}_2\text{O} \pm 12 \text{ cmH}_2\text{O}$; $n=60$). Der Unterschied war jedoch ebenfalls nicht statistisch signifikant (Rosenberger, Korell et al. 2023).

Beim PEEP, dem positiven endexpiratorischen Druck und der statischen Compliance zeigten sich nahezu identische Werte in beiden Gruppen.

Recruitmentmanöver wurden am Universitätsklinikum Tübingen im Untersuchungszeitraum bei ARDS-Patienten nicht durchgeführt. Die geringen Unterschiede der Beatmungsparameter legen nahe, dass die Beatmungsstrategien vor vvECMO-Therapie im untersuchten Patientenkollektiv einheitlich und standardisiert angewendet wurden. Die Unterschiede in der Mortalität waren nicht auf Unterschiede der Beatmungstherapie zurückzuführen (Rosenberger, Korell et al. 2023).

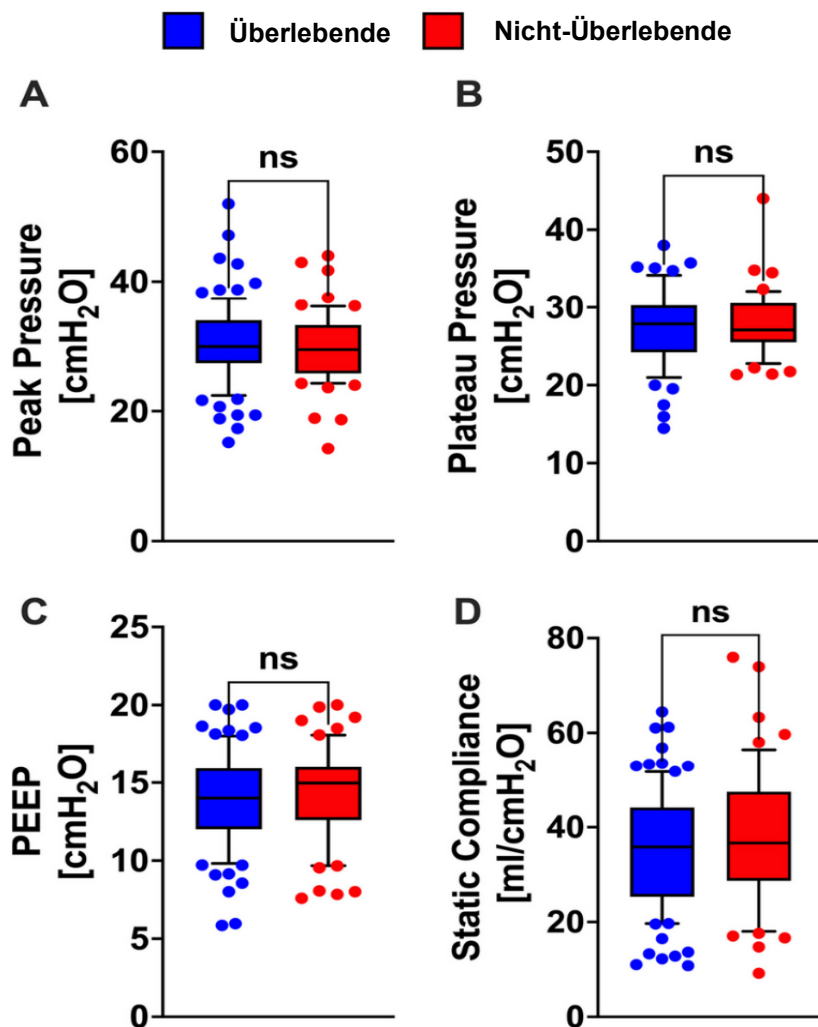


Abbildung 7: Vergleich der Beatmungsparameter zwischen Überlebenden und Nicht-Überlebenden vor vvECMO-Implantation (modifiziert nach ((Rosenberger, Korell et al. 2023))

Die Daten werden als Median und Standardabweichung angegeben. Zur Erstellung der Daten wurden Mann-Whitney-U-Tests durchgeführt. **A** inspiratorischer Spitzendruck: Überlebende wiesen einen Peak pressure von 35.17 ± 12 ml/cmH₂O (n=90) und Nicht-Überlebende 37.86 ± 14 . (n=59) auf. **B** Der Plateaudruck betrug in der Gruppe der Überlebenden 30.36 ± 6.10 cmH₂O (n=89) und in der Gruppe der Verstorbenen 29.68 ± 5.47 cmH₂O (n=60) C Positive end expiratory pressure (PEEP): Überlebende wurden vor ECMO-Implantation mit einem PEEP von 13.88 ± 3.01 cmH₂O (n=89) und Nicht-Überlebende mit einem PEEP von 14.27 ± 2.99 cmH₂O (n=60) beatmet. D: Die statische Compliance betrug in der Gruppe der Überlebenden $20,8 \pm 3.86$ cmH₂O (n=90) und in der Gruppe der Nicht-Überlebenden 20.48 ± 4.01 cmH₂O (n=60).

3.8 Mit der Gesamtmortalität unter vvECMO assoziierte Faktoren

Um mögliche Prädiktoren für die Sterblichkeit zu identifizieren, wurde eine univariate logistische Regressionsanalyse durchgeführt (Tabelle 13).

Gemessen anhand des Odds Ratio zeigte eine Immunsuppression (OR 5.96 (95% CI 1.57-22.6); $p=0,0087$) den größten Einfluss auf die Sterblichkeit. Sie war mit einem nahezu sechsfach erhöhten Sterberisiko verbunden. Ebenfalls signifikant mit der Sterblichkeit assoziiert war die Notwendigkeit einer Nierenersatztherapie (OR 2.7 (95% CI 1.38-5.26) $p=0,0036$) (Rosenberger, Korell et al. 2023).

Moderat, jedoch weiterhin signifikant zeigte sich der Einfluss des Alters (OR 1.05 (95% CI 1.02-1.08); $p=0,0004$) auf die Sterblichkeit, sowie die Dauer der invasiven Beatmung (OR 1.05 (95% CI 1.02-1.08); $p=0,0005$). Außerdem war ein niedriger Oxygenierungsindex bei Aufnahme auf die Intensivstation (OR 1.05 (95% CI 1.02-1.08); $p=0,0005$) mit einer geringfügigen, aber signifikanten Erhöhung der Mortalität verbunden (Rosenberger, Korell et al. 2023).

Ein reduzierter Hämoglobinwert (OR 0.82 (95% CI 0.71-0.94) war ebenfalls signifikant mit der Mortalität verbunden, wobei das Odds Ratio unter 1 auf einen protektiven Effekt höherer Hämoglobinwerte hinweist. Auch das Vorliegen einer primären bakteriellen Ursache des ARDS war mit einem verringerten Mortalitätsrisiko assoziiert (OR 0.38 (95% CI 0.13-1.1)), erreichte aber keine statistische Signifikanz ($p=0,0705$) (Rosenberger, Korell et al. 2023).

Insbesondere schwerwiegende vorbestehende Komorbiditäten und Organfunktionsstörungen wie eine Immunsuppression oder das Nierenversagen stellten den stärksten Prädiktor der Mortalität da.

Eine Lagerungstherapie vor ECMO-Therapie zeigte in diesem Patientenkollektiv keine signifikante Korrelation mit der Mortalität ($p=0,2312$). Ebenso konnte bei allen weiteren untersuchten Parametern wie Geschlecht ($p=0,2690$), Body-Mass-Index ($p=0,0708$), SOFA-Score ($p=0,5474$), APACHEII ($p=0,7724$), ARDS durch virale Lungenentzündung ($p=0,5163$), ARDS bei COVID-19-Pneumonie ($p=0,1414$), weiteren erhobenen Laborparametern oder Komorbiditäten wie

COPD ($p=0,9595$), Asthma bronchiale ($p=0,9521$) oder Koronare Herzkrankheit ($p=0,5271$) keine signifikante Korrelation mit der Mortalität festgestellt werden (Rosenberger, Korell et al. 2023).

3.8.1 Multivariate logistische Regression

Um die bisherige Analyse der Mortalitätsprädiktoren zu erweitern und die Unabhängigkeit der identifizierten Prädiktoren zu untersuchen, wurde daraufhin eine multivariate Analyse durchgeführt.

In dieser multivariaten logistischen Regression bestätigten sich nur drei unabhängige Prädiktoren der Mortalität. Das Alter der Patienten (OR 1.06 (95% CI 1.02-1.10); $p=0,0015$) blieb signifikant mit einer erhöhten Mortalität assoziiert. Auch die Anzahl der Tage der mechanischen Beatmung vor der vvECMO-Implantation (OR 1.18 (95% CI 1.03-1.35); $p=0,0092$) war weiterhin signifikant mit einer erhöhten Mortalität verbunden (Rosenberger, Korell et al. 2023).

Zuletzt zeigte sich außerdem eine bakterielle Ursache des ARDS (OR 0,23; 95 %-KI 0,06–0,85; $p=0,0280$) auch in der multivariaten Analyse signifikant mit einer deutlich niedrigeren Mortalität verbunden. Die weiteren univariat zunächst signifikanten Variablen wie die Nierenersatztherapie, der Oxygenierungsindex, die Thrombozytenzahl, der Hämoglobinwert und die Immunsuppression verfehlten im multivariaten logistischen Regressionsmodell die statistische Signifikanz knapp.

Tabelle 13: mit der Gesamtmortalität assoziierte Faktoren (modifiziert nach (Rosenberger, Korell et al. 2023))

	Univariate logistische Regression		Multivariate logistische Regression	
	Odds Ratio (95%CI)	p-Wert	Odds Ratio (95%CI)	p-Wert
Demographie/Komplikation				
Alter (Jahre)	1.05 (1.02-1.08)	0.0004	1.06 (1.02-1.10)	0.0015
Geschlecht weiblich	0.65 (0.30-1.40)	0.2690		
Body-Mass-Index	0.95 (0.9-1.01)	0.0708		
Nierenersatztherapie	2.7 (1.38-5.26)	0.0036	2.17 (0.97-4.85)	0.0583
Aufnahme auf der Intensivstation				
SOFA	1.07 (0.85-1.35)	0.5474		
APACHEII	1.01 (0.95-1.07)	0.7724		
Eintritt paO ₂ /FiO ₂	1.01 (1.00-1.01)	0.0147	1.01 (1.00-1.01)	0.0886
Ätiologie ARDS				
Bakterielle Lungenentzündung	0.38 (0.13-1.1)	0.0705	0.23 (0.06-0.85)	0.0280
Virale Lungenentzündung	0.74 (0.30-1.85)	0.5163		
COVID-19	1.63 (0.85-3.12)	0.1414		
Therapie vor der vvECMO				
Bauchlagerung	1.56 (0.75-3.25)	0.2312		
Tage IMV vor vvECMO	1.20 (1.07-1.33)	0.0005	1.18 (1.03-1.35)	0.0092

Tabelle 13 - Fortsetzung: mit der Gesamtmortalität assoziierte Faktoren				
	Univariate logistische Regression		Multivariate logistische Regression	
	Odds Ratio (95%CI)	p-Wert	Odds Ratio (95%CI)	p-Wert
Tag der vvECMO-Implantation				
Anzahl der weißen Blutkörperchen (10 ³ / μ l)	1.0 (1.0-1.0)	0.2171		
Thrombozytenzahl (10 ³ / μ l)	1.0 (0.99-1.0)	0.0147	0.99 (0.99-1.00)	0.0819
Serum-Kreatinin (mg/dl)	1.15 (0.84-1.58)	0.3766		
Hämoglobin (g/dl)	0.82 (0.71-0.94)	0.0048	0.92 (0.76-1.12)	0.4460
C-reaktives Protein (mg/dl)	1 (0.97-1.02)	0.7760		
Procalcitonin (ng/ml)	1 (0.98-1.01)	0.4615		
Komorbiditäten				
COPD	1.03 (0.27-3.82)	0.9595		
Asthma bronchiale	0.96 (0.30-3.10)	0.9521		
Koronare Herzkrankheit	1.59 (0.38-6.59)	0.5271		
Immunsuppression	5.96 (1.57-22.6)	0.0087	2.76 (0.61-12.5)	0.1463

3.8.2 Validierung der multivariaten Analyse

Um eine interne Validierung des multivariaten Modells zu erreichen, wurde eine Leave-one-out-Cross-Validation durchgeführt. Die Analyse ergab, dass die Vorhersageleistung des Modells über alle Iterationen hinweg stabil blieb. Dies spricht für eine ausreichende Validität des Modells. Es erreichte eine Fläche unter der Kurve von 0,72 (95% CI 0,64 – 0,80).

Zur Bewertung der Kalibrierung des Modells wurde zusätzlich der Hosmer-Lemeshow-Goodness-of-Fit-Test durchgeführt. Der Test ergab bei einer Teststatistik von 4,14 bei 8 Freiheitsgraden ($p=0,84$) keine signifikante Abweichung zwischen den Mortalitätswahrscheinlichkeiten (Rosenberger, Korell et al. 2023).

3.9 Alter der Patienten

In der Gruppe der Nicht-Überlebenden zeigte sich ein höheres Alter von im Mittel 55 ± 11 Jahren im Vergleich zu den jüngeren Patienten in der Gruppe der Überlebenden (48 ± 13 Jahre). Mit einem hoch signifikanten p-Wert von 0,0015 und einer Odds Ratio von 1,06 (95% CI 1,02-1,10) scheint ein höheres Alter die Überlebenschance von vvECMO Patienten etwas zu verringern (Rosenberger, Korell et al. 2023).

3.10 Dauer der invasiven Beatmung vor vvECMO-Implantation

Die untersuchten Patienten, die aufgrund eines schweren ARDS eine ECMO-Therapie erhielten, wurden vor Implantation der vvECMO unterschiedlich lange invasiv beatmet. Im Median betrug die Beatmungsdauer 1 - 4 Tage vor ECMO-Therapie. Bei 82 Patienten wurde die ECMO-Therapie bereits am Tag der Intubation oder einen Tag nach Intubation begonnen. Bei genauerer Untersuchung zeigte sich, dass, während die Patienten in der Gruppe der Überlebenden im Median einen Tag vor Kanülierung intubiert wurden, die verstorbenen Patienten eine deutlich längere maschinelle Beatmung vor ECMO-Therapie erhielten. Bei den untersuchten Patienten war eine längere Dauer der invasiven Beatmung vor vvECMO-Implantation mit einer erhöhten Sterblichkeit verbunden (Tabelle 8) (Rosenberger, Korell et al. 2023).

Abbildung 8 zeigt, dass Überlebende vor vvECMO-Therapie signifikant weniger Tage maschinell beatmet waren als Nicht-Überlebende ($p < 0,0001$; Überlebende $n=96$; Nicht-Überlebende $n=62$).

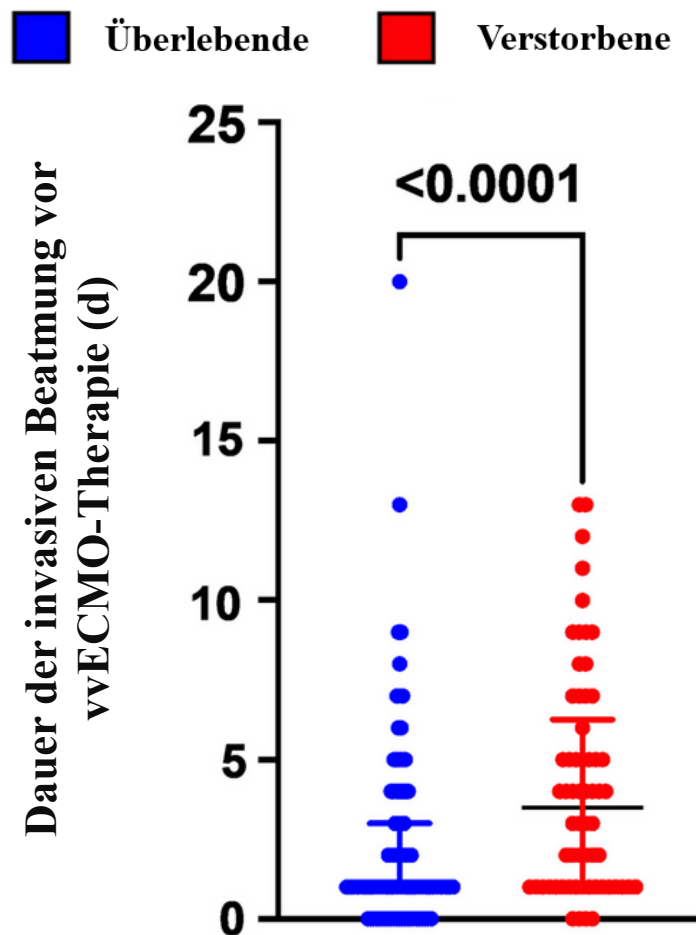


Abbildung 8: Unterschied der Anzahl der Beatmungstage vor ECMO-Implantation bei Überlebenden und Nicht-Überlebenden (Rosenberger, Korell et al. 2023) (Vergleich mittels Mann-Whitney-U-Test) Überlebende wurden im Median einen Tag beatmet (IQR 1-3; $n=96$), Nicht-Überlebende wurden im Median für 3,5 Tage beatmet ($p < 0,0001$)

Um den Zusammenhang zwischen der Dauer der invasiven Beatmung und der 28-Tage-Mortalität zu bewerten wurde zunächst eine univariate Analyse (binäre logistische Regression) durchgeführt. Da die Mortalität mit zunehmender Dauer der invasiven Beatmung vor ECMO-Implantation ansteigt, war ein kürzerer Zeitraum zwischen Intubation und vvECMO-Implantation nach Diagnosestellung eines schweren ARDS mit einer geringeren Mortalität verbunden.

Um die Korrelation zwischen der Dauer der Beatmung vor vvECMO und der Gesamtmortalität zu untersuchen, wurde eine binäre logistische Regression durchgeführt. Wie in Abbildung 9 erkennbar, waren die aus der logistischen Regression vorhergesagten Werte der invasiven Beatmungsdauer mit einer steigenden Mortalität verbunden (Rosenberger, Korell et al. 2023).

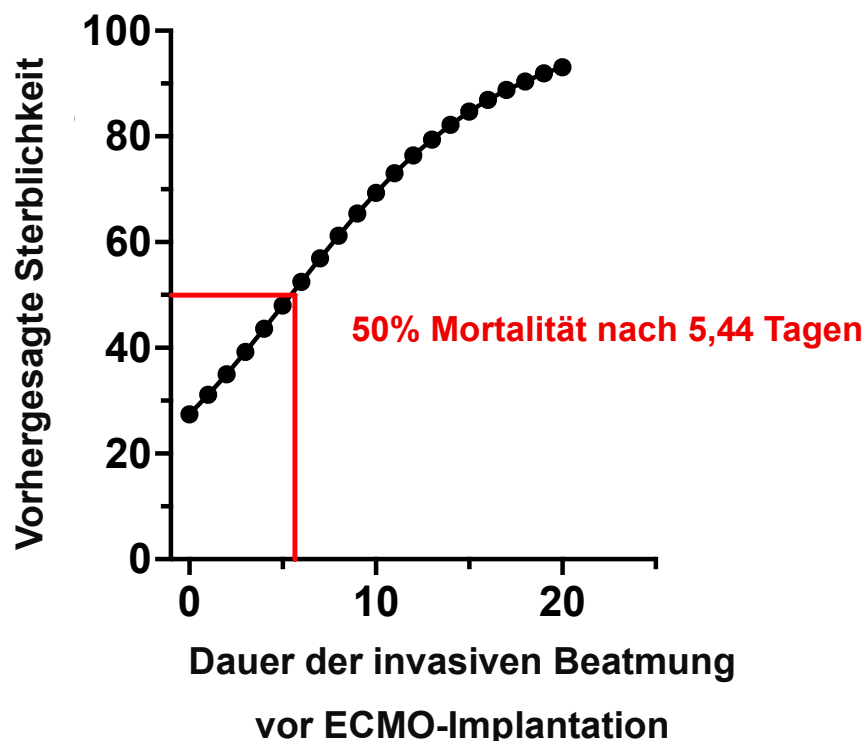


Abbildung 9: Umgekehrte Vorhersage der Sterblichkeit basierend auf den Tagen der invasiven Beatmung vor Beginn der vvECMO-Therapie (Rosenberger, Korell et al. 2023)

In diesem umgekehrten, auf binärer logistischer Regression basierenden Vorhersagemodell, stieg die Sterblichkeit mit jedem zusätzlichen Tag invasiver Beatmung vor vvECMO-Implantation an (Tabelle 14).

Die vorhergesagte Sterblichkeit stieg innerhalb der ersten 11 Tage mit jedem Tag um $4 \pm 0,5\%$ und erreichte eine Mortalität von 50% bei einer Dauer von 5,4 Tagen invasiver Beatmung vor der vvECMO-Implantation. Aufgrund dieses Ergebnisses wurden zur weiteren Analyse zwei Gruppen definiert. Eine frühe vvECMO-Gruppe mit einer Beatmungsdauer von unter fünf Tagen und eine späte vvECMO-Gruppe mit einer Beatmungsdauer von mehr als fünf Tagen vor ECMO-Beginn.

Tabelle 14: Tage der invasiven Beatmung vor vvECMO und prognostizierte Mortalität
(modifiziert nach (Rosenberger, Korell et al. 2023))

Tage mit IMV vor vvECMO	Voraussichtliche Sterblichkeit (in %)
0	27.4
1	31.1
2	35.0
3	39.2
4	43.6
5	48.0
6	52.5
7	56.9
8	61.2
9	65.4
10	69.3
11	73.0
12	76.4
13	79.4
14	82.2
15	84.7
16	86.9
17	88.8
18	90.4
19	91.9
20	93.1

Ab dem 12. Tag steigt die Mortalität mit jedem weiteren Tag invasiver Beatmung weniger stark an. Zunächst nimmt sie noch mit drei \pm 0,5% zu, bis die Mortalität ab Tag 16 nur noch mit unter 2% pro weiteren Tag ansteigt.

Im untersuchten Patientenkollektiv erfüllten zum Zeitpunkt der vvECMO-Implantation 41,8% der Patienten nicht die ELSO-Kriterien für eine ECMO-Therapie. In dieser Untergruppe wurden die Patienten im Durchschnitt 4,62 Tage vor vvECMO-Therapie beatmet (95% CI 3,60 – 5,64) und der mittlere Oxygenierungsindex betrug 93,97mmHg (95% CI 88,37 – 99,57) zum Zeitpunkt der vvECMO-Implantation.

Im Gegensatz dazu war die durchschnittliche Beatmungsdauer bei Patienten, die eine vvECMO-Therapie nach ELSO-Richtlinien erhielten mit 1,75 Tagen kürzer (95% CI 1,37 – 2,13) und der mittlere Oxygenierungsindex vor Kanülierung mit 60,99mmHg (95% CI 58,64 – 63,34) niedriger. Interessanterweise zeigte eine Analyse dieser zwei Patientengruppen keinen signifikanten Unterschied in der Mortalität (Chi-Quadrat =1,836, p=0,1755).

In der Gruppe der Überlebenden erfüllten 37,5% die ELSO-Richtlinien zum Zeitpunkt der ECMO-Implantation während in der Gruppe der Nicht-Überlebenden mit 51,6% etwas mehr Patienten die ELSO-Kriterien erfüllten.

Wenn man allerdings die erhobenen Parameter zum Zeitpunkt der Aufnahme auf der Intensivstation betrachtet, zeigte sich eine signifikante Differenz (Chi-Quadrat =4,402; p=0,0359). Die Mehrheit der Überlebenden (69,3%) erfüllten die ELSO-Kriterien mit einem Oxygenierungsindex unter 80mmHg bei Aufnahme auf die Intensivstation, während sie nur von 37,1% der Nicht-Überlebenden erfüllt wurden (Rosenberger, Korell et al. 2023).

3.11 „Frühe“ versus „späte“ vvECMO-Therapie

Ziel dieser Arbeit war eine Untersuchung der Auswirkung der Dauer einer invasiven maschinellen Beatmung vor Beginn einer vvECMO-Therapie auf die Sterblichkeit bei Patienten mit schwerem ARDS.

Nachdem sich die Korrelation der invasiven Beatmungsdauer mit der Gesamtmortalität in der univariaten und multivariaten Analyse als signifikant erwiesen hatten, wurden die Patienten zur weiteren Untersuchung in eine „frühe“ Gruppe, mit unter fünf Tagen Beatmungsdauer und eine „späte“ Gruppe mit über fünf Tagen Beatmungsdauer vor Beginn der ECMO-Therapie eingeteilt.

Es wurde eine Analyse der Odds Ratio für Patienten durchgeführt, die innerhalb von fünf Tagen nach Beginn der invasiven Beatmung eine vvECMO-Therapie erhielten (Abbildung 10). Für die Gesamtsterblichkeit bei einer Beatmungsdauer unter fünf Tagen vor ECMO-Implantation (Abbildung 10) ergab sich eine Odds Ratio von 0,334 (95% CI 0,140 – 0,795; $p=0,0118$).

Nahezu identisch zeigte sich auch das Ergebnis der Untersuchung der 28-Tage-Mortalität. Die Odds Ratio betrug hier ebenfalls 0,334 (95% CI 0,152 – 0,993, $p=0,0133$).

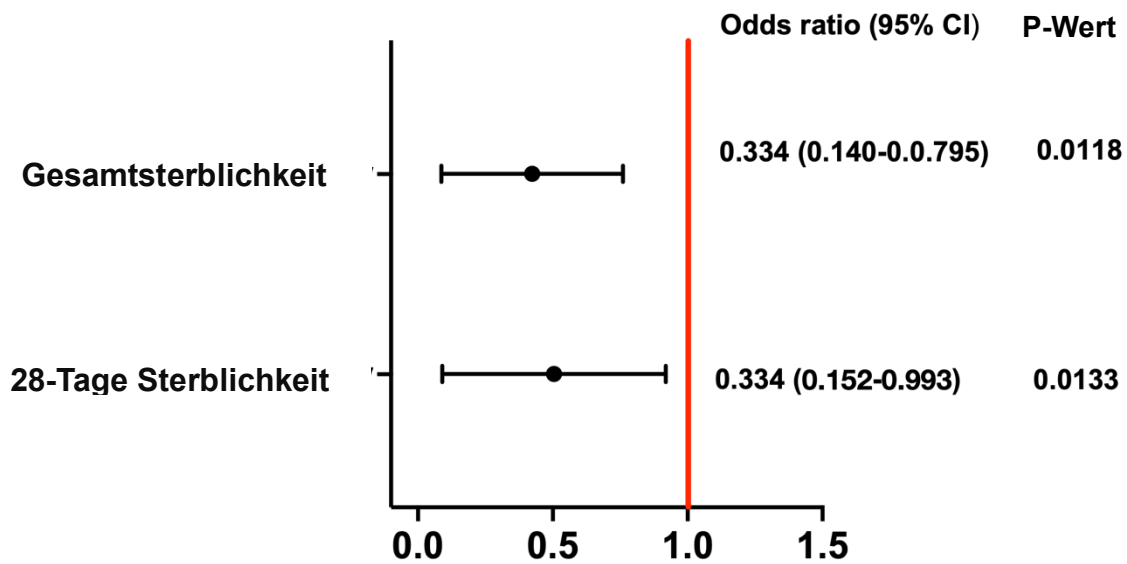


Abbildung 10: Odds-Ratio 28-Tage- bzw. Gesamtsterblichkeit bei weniger als fünf Tagen maschineller Beatmung vor vvECMO-Implantation (Rosenberger, Korell et al. 2023)

Der Wald-Test (Tabelle 15) bestätigte einen signifikanten Unterschied zwischen den Gruppen. Sowohl die 28-Tage-Mortalität als auch die Gesamtmortalität waren in der frühen Gruppe im Vergleich zur späten Gruppe signifikant vermindert, mit einer absoluten Reduktion der 28-Tage-Mortalität um 12%, sowie der Gesamtmortalität um 20% (Rosenberger, Korell et al. 2023).

Tabelle 15: Auswirkung der Dauer der invasiven Beatmung vor vvECMO auf die Sterblichkeit (*verglichen durch den Wald Test) (modifiziert nach (Rosenberger, Korell et al. 2023))		
	OR (95% C.I.)	p-Werte
28-Tage-Sterblichkeit	1.12 (1.01 - 1.25)	0.0233*
Gesamtsterblichkeit	1.20 (1.07 - 1.33)	0.0014*

Ein früher Beginn der vvECMO-Therapie korrelierte in dem untersuchten Patientenkollektiv in allen Analysen signifikant mit einer niedrigeren 28-Tage-Mortalität sowie Gesamtmortalität.

4 Diskussion

Das Akute Atemnotsyndrom (ARDS) ist durch eine akute inflammatorische Schädigung der Lunge mit erhöhter Gefäßpermeabilität und Atelektasenbildung gekennzeichnet (Force, Ranieri et al. 2012).

Ein ARDS kann durch eine Vielzahl von Erkrankungen ausgelöst werden, wobei intrapulmonale und extrapulmonale Ursachen unterschieden werden können (Force, Ranieri et al. 2012). In den meisten Fällen führt eine direkte Lungenschädigung wie eine Pneumonie (in nahezu 60% der Fälle) zu einem ARDS. Als indirekte Risikofaktoren für ein ARDS kommt es in den meisten Fällen durch eine nicht-pneumogene Sepsis oder einen nicht-kardiogenen Schock zu einem ARDS (Bellani, Laffey et al. 2016, Cochi, Kempker et al. 2016).

Die Einteilung des ARDS erfolgt nach der neuen globalen ARDS-Definition in die Schweregrade mild, moderat und schwer (Matthay, Arabi et al. 2024). Ein schweres ARDS wird bei intubierten Patienten durch einen Oxygenierungsindex ($\text{paO}_2/\text{FiO}_2$) von unter 100mmHg definiert. In dieser Arbeit wurden nur Patienten mit schwerem ARDS untersucht. Der mediane Oxygenierungsindex vor Beginn der vvECMO-Therapie betrug 73mmHg.

Trotz der medizinischen Fortschritte und Forschungen der letzten Jahrzehnte stellt das ARDS weiterhin ein schweres, lebensbedrohliches Syndrom mit hoher Mortalität von 34% bis 46,1% je nach Schweregrad der Erkrankung dar (Bellani, Laffey et al. 2016). Auch während der COVID-19-Pandemie bewegte sich die Mortalität in diesem Bereich wobei eine vvECMO-Therapie hier zunehmend als letzte Therapiemöglichkeit eingesetzt wurde (El-Solh, Meduri et al. 2021). Die Inzidenz des ARDS wird bisher regional sehr unterschiedlich angegeben. Allerdings könnte die Etablierung der neuen globalen Definition des ARDS in den nächsten Jahren zu einer Verringerung dieser großen Unterschiede führen. In den USA wird die Inzidenz beispielsweise mit 79 pro 100000 Einwohnern und Jahr (Rubenfeld, Caldwell et al. 2005) und in Spanien mit nur 7,2 pro 100 000 Einwohnern und Jahr (Villar, Blanco et al. 2011) angegeben.

Abgesehen von der kausalen Behandlung der dem ARDS zugrunde liegenden Erkrankung gelten als intensivmedizinische Maßnahmen eine lungenprotektive Beatmung mit ausreichendem PEEP, niedrigen Tidalvolumina von 4-6ml/kg und Plateaudrücken unter 30cmH₂O sowie eine Lagerungstherapie als mortalitätssenkend (Guérin, Reignier et al. 2013, Coppo, Bellani et al. 2020, Williams, Berg et al. 2021, Gattinoni and Marini 2022). Auch ein restriktives Flüssigkeitsregime scheint die Oxygenierung bei ARDS-Patienten zu verbessern, wobei jedoch bisher kein direkter Effekt auf die Mortalität nachgewiesen werden konnte (Wiedemann 2008, Casey, Semler et al. 2019). Weitere Therapieversuche wie eine kontinuierliche neuromuskuläre Blockade, HFOV oder inhalatives Stickstoffmonoxid führten zu keiner weiteren Mortalitätssenkung und werden nicht generell empfohlen (Banavasi, Nguyen et al. 2021, Meyer, Gattinoni et al. 2021). Alle Patienten der vorliegenden Arbeit erhielten während der ECMO-Therapie eine Lagerungstherapie. Jedoch wurde nur bei 72,15% der Patienten auch bereits vor Beginn der ECMO-Therapie eine Lagerungstherapie durchgeführt. Entgegen der bisherigen Studien (Guérin, Reignier et al. 2013, Sud, Friedrich et al. 2014) zeigte eine Lagerungstherapie vor ECMO-Beginn im untersuchten Patientenkollektiv dieser Arbeit keine signifikante Korrelation mit der Mortalität ($p=0,2312$) (Rosenberger, Korell et al. 2023).

Die 2014 durchgeführte LUNG-SAFE Studie lässt vermuten, dass die Inzidenz des ARDS weiterhin unterschätzt wird (Bellani, Laffey et al. 2016). Das fehlende Erkennen der Erkrankung könnte trotz der grundsätzlichen Empfehlung zu einer regelhaft lungenprotektiven Beatmung zu einer Tolerierung deutlich höherer Beatmungsdrücke und damit zu einer größeren Ventilator-assoziierten Schädigung führen (Bellani, Laffey et al. 2016).

Trotz aller durchgeführten intensivmedizinischen Maßnahmen kann sich der klinische Zustand eines ARDS-Patienten weiter verschlechtern. Wenn durch die beschriebenen Therapieoptionen keine ausreichende Oxygenierung mehr erreicht werden kann, stellt die extrakorporale Membranoxygenierung aktuell eine letzte Behandlungsmöglichkeit dar. Durch die vvECMO-Therapie kann nach Abwägung von Indikation, Kontraindikationen und möglicher Komplikationen eine

ausreichende Oxygenierung gewährleistet und das durch ausgereizte Beatmungstherapie mit hohen Beatmungsdrücken verursachte Trauma reduziert werden (Meyer, Gattinoni et al. 2021). Nach einer ersten erfolgreichen Anwendung einer extrakorporalen Membranoxygenierung im Jahr 1972 bei akutem Lungenversagen zeigte sich in den folgenden klinischen Studien zunächst kein Mortalitätsvorteil (Jd 1972, Zapol, Snider et al. 1979). Erst mit der CESAR-Studie wurde 2009 eine signifikante sechsmonatige Mortalitätssenkung bei Patienten mit ECMO-Therapie bei akutem Lungenversagen beschrieben (Peek, Mugford et al. 2009). In dieser multizentrischen Studie erhielten 180 Patienten mit schwerem ARDS entweder eine konventionelle Beatmungstherapie oder eine ECMO-Therapie in einem spezialisierten Zentrum. In der ECMO-Gruppe überlebten 63% der Patienten über sechs Monate und es wurden keine weiteren bleibenden Einschränkungen beschrieben. In der Gruppe der konventionellen Therapie überlebten nur 47% der Patienten über sechs Monate (Peek, Mugford et al. 2009). Die Beatmung in der Gruppe mit konventionellem Management wurde nicht standardisiert durchgeführt, dennoch stieg nach den Ergebnissen der CESAR-Studie das Interesse an der ECMO-Therapie. Sowohl während der H1N1-Pandemie im Jahr 2009 als auch während der COVID-19 Pandemie konnten viele Erfahrungen zum Einsatz der vvECMO-Therapie bei ARDS gesammelt und veröffentlicht werden. Gerade während der H1N1-Pandemie wurden in mehreren Studien gute Mortalitätsraten nach ECMO-Therapie publiziert (Noah, Peek et al. 2011, Patroniti, Zangrillo et al. 2011). Hierbei war jedoch bei allen Patienten eine virale Pneumonie Ursache des ARDS. Im Patientenkollektiv dieser Arbeit wurde die Indikation zur ECMO-Therapie überwiegend entsprechend der Empfehlungen der Extracorporeal Life Support Organization (ELSO) gestellt. Bei teilweise sehr schnell fortschreitender Erkrankungsschwere wurde jedoch in 41,8% der Fälle bereits vor vollständiger Erfüllung der ELSO-Kriterien mit einer vvECMO-Therapie begonnen. Ein statistisch signifikanter Unterschied der Mortalität zeigte sich nur zum Zeitpunkt der Aufnahme auf die Intensivstation. Hier erfüllten gerade einmal 37,1% der Nicht-Überlebenden die Kriterien. Ob die erhöhte Mortalität in dieser Gruppe

Folge der Komplikationen einer ECMO-Therapie war, müsste weiter untersucht werden.

4.1 Ventilator-assoziierte Lungenschädigung (VALI) und das „Lung rest“ Prinzip während der ECMO-Therapie

Die invasive Beatmung stellt im Falle eines akuten Lungenversagens im Rahmen des ARDS eine unverzichtbare Therapie dar. Allerdings ist eine solche Überdruckbeatmung unphysiologisch, induziert mechanischen Stress und birgt damit weitere Risiken und Komplikationen. So kann es allein durch die Beatmung selbst zu Permeabilitätsänderungen, Lungenschäden und systemischer Inflammation kommen. Pathophysiologisch kann ein Volutrauma durch zu hohe Tidalvolumina, ein Barotrauma durch zu hohe Beatmungsdrücke und ein Atelektrauma durch die Scherkräfte zwischen kollabierten und belüfteten Alveolen entstehen. Ein Barotrauma kann außer zu einem Pneumothorax oder Emphysem zu einer direkten Schädigung der alveolären Kapillaren und zur Entstehung eines perivaskulären Ödems beitragen (Pfeifer, Schreiter et al. 2009). Studien lassen hierbei vermuten, dass ein zu hohes Tidalvolumen im Rahmen eines Volutraumas einen noch größeren alveolokapillären Schaden auslöst als das Barotrauma. Die Schädigung der alveolokapillären Membran kann außer der lokalen Inflammation auch eine Einschwemmung von proinflammatorischen Mediatoren in den Systemkreislauf erleichtern (Pfeifer, Schreiter et al. 2009, Beitler, Malhotra et al. 2016).

Aus diesem Grund gilt weiterhin die lungenprotektive Beatmung mit niedrigen Tidalvolumina zwischen vier und acht beziehungsweise unter 6ml/kg Idealgewicht sowie Plateaudruckwerten unter 30cmH₂O als eine der wichtigsten Maßnahmen bei Patienten mit schwerem ARDS. Da ein PEEP das zyklische Verschließen und Eröffnen von Alveolen und damit die Scherkräfte bzw. das Atelektrauma verringern und kollabierte Alveolen rekrutieren kann, gilt auch ein ausreichender PEEP als lungenprotektiv (Beitler, Malhotra et al. 2016, Fan, Del

Sorbo et al. 2017). Es hat sich außerdem gezeigt, dass die Mortalität signifikant sinkt, wenn als Oxygenierungsziel eine Sauerstoffsättigung von mindestens 93% erreicht wird (Barrot, Asfar et al. 2020, Meyer, Gattinoni et al. 2021).

Durch die Etablierung eines Gasaustausches über eine extrakorporale Membran im Rahmen einer vvECMO-Therapie kann die Beatmung deutlich lungenschonender durchgeführt und eine weitere Ventilator-assoziierte Lungenschädigung vermieden werden (Terragni, Ranieri et al. 2015, Rozenchwajg, Guihot et al. 2019). Pfeifer et al. zufolge kann ein ECMO-Fluss von 25% des Herzzeitvolumens bereits ausreichen, um den größten Teil des anfallenden CO₂ zu eliminieren (Pfeifer, Schreiter et al. 2009). Im Rahmen des Lung-Rest-Konzeptes verschiebt sich somit die therapeutische Zielsetzung der Beatmung von der aggressiven Verbesserung der Oxygenierung zu einem lungenschutzorientierten Management. Auch im Patientenkollektiv dieser Arbeit wurde im Untersuchungszeitraum ein standardisiertes ultra-protektives Beatmungsprotokoll während der ECMO-Therapie angewendet.

Bereits 1980 beobachtete Gattinoni et al. (Gattinoni, Pesenti et al. 1980), dass es durch eine lungenschonende Beatmung mit niedriger Atemfrequenz von nur 2-3 Atemzügen pro Minute unter ECMO-Therapie bei Lungenversagen zu besseren Regenerationsbedingungen für das Lungengewebe und damit zu einer Erholung der Lunge kommen kann. Durch die ECMO-Therapie kann außerdem Zeit gewonnen werden, in der die zugrunde liegende Ursache des akuten Lungenversagens behandelt werden kann.

Auch in der im Jahr 2018 veröffentlichten EOLIA Studie zeigte sich ein minimiertes Biotrauma durch die Verringerung der Beatmungsparameter während der ECMO-Therapie (Combes, Hajage et al. 2018). Es zeigte sich in mehreren Studien ein Zusammenhang zwischen einer progredienten Ventilator-assoziierten Lungenschädigung und der Beatmungszeit, der teilweise bereits nach vier Stunden nachweisbar war (Cagle, Franzi et al. 2017, Combes, Hajage et al. 2018).

4.2 Komplikationen der ECMO-Therapie in der aktuellen Datenlage

Eine ECMO-Therapie ist aufgrund der großlumigen Kanülen, der Notwendigkeit der therapeutischen Antikoagulation und dem Risiko schwerer Thrombozytopenien eine Therapie mit erhöhtem Risiko für lebensbedrohliche Komplikationen (Peek, Mugford et al. 2009, Abrams, Baldwin et al. 2016, Jiritano, Serraino et al. 2020). In der aktuellen Datenlage, mit auch unter vvECMO-Therapie weiterhin hoher Mortalität, ist die Frage nach dem positiven Nutzen auf die Mortalität bei ARDS-Patienten zurzeit nicht sicher zu beantworten. Es wurden bereits verschiedene Risikofaktoren beschrieben, die mit der Patientenmortalität nach vvECMO in Zusammenhang stehen (Peek, Mugford et al. 2009, Schmidt, Bailey et al. 2014, Combes, Hajage et al. 2018, Munshi, Walkey et al. 2019, Magunia, Lederer et al. 2021).

Während einer ECMO-Therapie treten insgesamt häufig Komplikationen bei weiterhin hoher 30-Tage-Mortalität auf. Hierbei handelt es sich am häufigsten um Nierenversagen, pulmonale Superinfektion oder Sepsis und Blutungen oder thromboembolische Ereignisse. Während der COVID-19-Pandemie traten große Blutungen oder Thromboembolien in bis zu 66% der Patienten mit vvECMO-Therapie auf. Insgesamt wurden Komplikationen häufiger in kleineren Zentren mit wenig ECMO-Patienten beschrieben als in größeren Zentren (Herrmann, Lotz et al. 2022). Diese Ergebnisse

Einer anderen Studie mit COVID-19-Patienten zufolge war die häufigste Komplikation bei vvECMO-Therapie die bakterielle Pneumonie (34,7%), gefolgt von Blutung (27,9%) und thrombotischen Ereignissen (22,6%). Nierenersatzverfahren waren in 21,8% der Fälle notwendig (Shaefi, Brenner et al. 2021). Hierbei wurde allerdings kein Patient über 70 Jahren eingeschlossen.

Auch im hier betrachteten Patientenkollektiv wurde in 66% der Fälle eine Blutungskomplikation beschrieben. Neun Patienten verstarben während einer Blutungskomplikation. In 76% kam es zu Sekundärinfektionen und in 52% war ein Nierenersatzverfahren notwendig. 11% der Patienten waren auch nach Verlegung von der Intensivstation noch auf eine Dialyse angewiesen. Nahezu alle

Patienten waren zum Zeitpunkt der Verlegung von der Intensivstation noch sauerstoffpflichtig (Rosenberger, Korell et al. 2023).

Einer Metaanalyse aus dem Jahr 2013 zufolge lag die 30-Tage-Mortalität nach ECMO-Therapie bei 54%, wobei nur 13 % erst nach Beendigung der ECMO-Therapie verstarben. In dieser Metaanalyse wurde allerdings im Gegensatz zu der vorliegenden Arbeit in der Mehrzahl der Fälle eine venoarterielle-ECMO-Therapie durchgeführt. Als häufigste Komplikationen stellten sich in 52% akute Nierenschädigungen mit Notwendigkeit eines Nierenersatzverfahrens, in 33 % der Fälle jeweils bakterielle Pneumonien und Blutungen heraus. In 29% der Fälle kam es zu einer Störung des Oxygenators, was einen Wechsel notwendig machte. Weitere Komplikationen beinhalteten Sepsis (26%), Hämolyse (18%), Leberfunktionsstörungen (16%), Bein-Ischämien (10%), venöse Thrombosen (10%) zentralvenöse Komplikationen (8%), Gastrointestinale Blutungen (7%) und Aspirationspneumonien (5%). In 5% der Fälle kam es zu einer disseminierten intravasalen Gerinnung (Zangrillo, Landoni et al. 2013).

Insgesamt ist eine ECMO-Therapie weiterhin mit einer hohen Anzahl von Komplikationen und einer hohen Mortalität verbunden.

4.3 Zusammenfassung der Ergebnisse

Bei der Betrachtung der Vorteile einer ECMO-Therapie und ihrer möglichen Komplikationen erscheint es sinnvoll, den bestmöglichen Zeitpunkt, an dem eine ECMO-Therapie bei einem schweren ARDS begonnen werden sollte, weiter zu untersuchen. Da dieser bestmögliche Zeitpunkt in den bisherigen Studien weiterhin nicht geklärt werden konnte, war es das Ziel dieser Arbeit, den Zusammenhang zwischen der Dauer der invasiven mechanischen Beatmung vor Beginn einer vvECMO-Therapie und der Gesamtmortalität bei Patienten mit schwerem ARDS zu untersuchen. Die Auswertung der gewonnenen Ergebnisse

legt einen Zusammenhang nahe, der sowohl nach 28 Tagen als auch nach 90 Tagen erkennbar war (Rosenberger, Korell et al. 2023).

In dieser Arbeit wurde eine retrospektive monozentrische Beobachtungsstudie an 274 Patienten durchgeführt, die von Januar 2012 bis Dezember 2022 wegen einer durch ein schweres ARDS verursachten Hypoxie, mit einer vvECMO-Therapie auf der Intensivstation des Universitätsklinikums Tübingen behandelt wurden. Hiervon erfüllten 158 Patienten die Einschlusskriterien, wobei nahezu alle ausgeschlossenen Patienten wegen unvollständiger Datensätze ausgeschlossen werden mussten. Bei 76% der Patienten handelte es sich um männliche Patienten und das Durchschnittsalter betrug 51 (± 13) Jahre. Mit 56% wurde die vvECMO-Therapie in dieser Studie am häufigsten aufgrund eines durch COVID-19 verursachten ARDS begonnen. Der mediane Oxygenierungsindex paO_2/FiO_2 lag am Aufnahmetag auf der Intensivstation bei 76mmHg und am Tag der ECMO-Implantation bei 73mmHg (Rosenberger, Korell et al. 2023).

Es wurde die Dauer von der Diagnosestellung eines ARDS bis zum Beginn der vvECMO-Therapie, die 28-Tage- und 90-Tage-Mortalität sowie weitere Vorerkrankungen und physiologische und laborchemische Parameter in die Analyse einbezogen und eine univariate sowie multivariate Analyse mittels logistischer Regression durchgeführt. Keine der erfassten Vorerkrankungen führte zu einer erhöhten Mortalität und es zeigte sich kein relevanter Unterschied zwischen den Patienten in den Gruppen der Überlebenden und der verstorbenen Patienten. Unklar ist hierbei jedoch, ob Patienten aufgrund des Vorliegens einer schweren Vorerkrankung, wie einer höhergradigen COPD, keine ECMO-Therapie erhielten. (Rosenberger, Korell et al. 2023)

Die Dauer der ECMO-Therapie zeigte in diesem Patientenkollektiv keinen Einfluss auf die Mortalität. Sowohl die überlebenden als auch die verstorbenen Patienten erhielten im Median 19,5 Tage eine vvECMO-Therapie ($p=0,5747$) (Rosenberger, Korell et al. 2023).

Auch ein Vergleich der Beatmungsparameter vor ECMO-Implantation mittels Mann-Whitney-U-Test ergab keinen signifikanten Unterschied zwischen der Gruppe der Überlebenden und Nicht-Überlebenden.

Die Patienten verstarben in der Mehrzahl der Fälle im Rahmen eines septischen Schocks. In den anderen Fällen wurde die Therapie aufgrund unstillbarer Blutungen, ausgedehntem Lungenschaden oder ausgeprägter Hirnschädigung beendet. Aus dieser Studie ergab sich trotz der niedrigeren 28-Tage-Mortalität von 22,6%, eine Gesamtsterblichkeit von 39,2% während des Krankenhausaufenthaltes, was gut mit den Ergebnissen der großen EOLIA-Studie und der LUNG-SAFE Studie korreliert (Bellani, Laffey et al. 2016, Combes, Hajage et al. 2018, Rosenberger, Korell et al. 2023).

Zum Vergleich der Krankheitsschwere wurden intensivmedizinische Scores erhoben. Während weder der SOFA-Score noch der APACHEII-Score mit einer erhöhten Mortalität assoziiert war, zeigte nur ein niedrigerer RESP-Score einen signifikanten Unterschied zwischen der Gruppe der Überlebenden und der Nicht-Überlebenden (Rosenberger, Korell et al. 2023).

Um die Faktoren zu erkennen, die mit der Gesamtmortalität von Patienten mit schwerem ARDS nach vvECMO-Therapie assoziiert sind, wurde eine zweistufige Analyse durchgeführt. Die Ergebnisse der multivariaten Analyse zeigten, dass das Alter der Patienten signifikant mit der Sterblichkeit korrelierte. Mit einem hoch signifikanten p-Wert von 0,0015 und einer Odds Ratio von 1,06 (95% CI 1,02-1,10) scheint ein höheres Alter die Überlebenschancen von vvECMO-Patienten zwar zu verringern, allerdings dem Konfidenzintervall zufolge mit maximal 10% einen geringeren Effekt auf die Mortalität zu haben (Rosenberger, Korell et al. 2023).

Außerdem zeigte auch die Dauer der invasiven Beatmung vor der vvECMO-Therapie ($p=0,0092$) eine hoch signifikante Korrelation mit der Sterblichkeit. Demzufolge steigt die Sterblichkeit mit jedem Beatmungstag an und erreicht nach 5,4 Tagen eine vorhergesagte Mortalität von 50% (Rosenberger, Korell et al. 2023).

Nach univariater und multivariater Analyse des Datensatzes wurden die Patienten in zwei Gruppen eingeteilt. In die Gruppe der frühen vvECMO-Therapie wurden alle Patienten eingeschlossen, die bis zu fünf Tage vor ECMO-Implantation mechanisch beatmet wurden. Alle Patienten, die länger als fünf Tage

vor ECMO-Beginn beatmet wurden, wurden in die späte vvECMO-Gruppe eingeteilt. Der Vergleich dieser zwei Gruppen ergab, dass Patienten in der frühen vvECMO-Gruppe eine niedrigere Sterblichkeitsrate aufwiesen als die Patienten der späten vvECMO-Gruppe. Aufgrund der Ergebnisse dieser Studie kann vermutet werden, dass bei Patienten mit schwerem ARDS eine frühzeitige vvECMO-Therapie zur Senkung der Mortalität beitragen könnte (Rosenberger, Korell et al. 2023).

Auch wenn in dieser Arbeit nur die Daten eines einzigen Zentrums analysiert wurden, kann in diesem Fall von einer Reduktion von Störfaktoren ausgegangen werden. Die zusätzlich durchgeführten Therapien wie Beatmungsstrategie, Lagerungstherapie und physikalische Therapie wurden in diesem Zeitraum im Universitätsklinikum Tübingen in hohem Maße standardisiert durchgeführt.

4.4 Einordnung der Ergebnisse in die aktuelle Datenlage

Auch aufgrund der hohen Anzahl an nachgewiesenen ARDS-Patienten im Rahmen der COVID-19 Pandemie wurde das ARDS und auch eine mögliche ECMO-Therapie bereits in vielen Studien untersucht. Bereits 1980 bemerkte man die Vorteile einer ECMO-Therapie im Rahmen eines ARDS (Gattinoni, Pesenti et al. 1980). Mehrere Studien und Meta-Analysen ließen in den nächsten Jahren vermuten, dass eine vvECMO-Therapie die ARDS-Mortalität senken kann. Außerdem wurden auch bereits verschiedene Risikofaktoren identifiziert, die mit der Patientenmortalität nach einer vvECMO-Therapie in Zusammenhang stehen (Peek, Mugford et al. 2009, Schmidt, Bailey et al. 2014, Combes, Hajage et al. 2018, Munshi, Walkey et al. 2019, Lorusso, De Piero et al. 2023).

Im Jahr 2014 wurde der Respiratory ECMO Survival Prediction (RESP)-Score eingeführt, der das Patientenüberleben nach ECMO-Therapie vorhersagen sollte (Schmidt, Bailey et al. 2014). Wie auch in unserer Studie stellten sich bei der Entwicklung dieses Scores unter anderem das Alter und die Dauer der künstlichen Beatmung vor Beginn der ECMO-Therapie als Risikofaktoren dar.

Weitere mit dem Überleben assoziierte Faktoren waren Immunschwäche, Funktionsschwäche des zentralen Nervensystems, akute nichtpulmonale Infektionen, Notwendigkeit von Bikarbonatsubstitution, Herzstillstand, erhöhter paCO_2 und maximaler Inspirationsdruck (Schmidt, Bailey et al. 2014). Zur Erstellung des RESP-Scores wurden jedoch auch Patienten eingeschlossen, die eine venoarterielle ECMO-Therapie erhielten. Obwohl in dem Patientenkollektiv der vorliegenden Arbeit nur Patienten mit venovenöser ECMO eingeschlossen wurden, konnte der Nutzen des RESP-Scores bestätigt werden. Es zeigte sich, dass der RESP-Score bei Patienten, die im weiteren Verlauf verstarben, vor Implantation der ECMO signifikant niedriger war als bei überlebenden Patienten. Dennoch sollte der Unterschied des Patientenkollektivs beachtet werden.

Weitere Studien weisen darauf hin, dass die Mortalität bei Patienten, die eine vvECMO-Therapie erhalten, mit dem Alter zunimmt (Deatrick, Mazzeffi et al. 2020, Lorusso, De Piero et al. 2023). Während der COVID-19-Pandemie überlebten beispielsweise in einer großen multizentrischen Studie in Deutschland nur 9,5% der über 70jährigen Patienten eine vvECMO-Therapie (Herrmann, Lotz et al. 2022).

Auch die Beatmungsdauer vor Beginn einer ECMO-Therapie wurde teilweise schon in anderen Studien untersucht. Bereits 2009 wurden Patienten mit einer vorherigen Beatmungsdauer über sieben Tagen oder Patienten, die vor ECMO-Therapie nicht lungenprotektiv beatmet wurden, aufgrund des schlechteren Outcomes, nicht in Studien eingeschlossen (Peek, Mugford et al. 2009). In der EOLIA-Studie (Combes, Hajage et al. 2018) zeigte sich ebenfalls eine erhöhte Mortalität bei Patienten, die länger als sieben Tage maschinell beatmet wurden. In dieser großen Studie kam es zu einer höheren Anzahl von Patienten mit langer Beatmungsdauer vor ECMO-Implantation, da 28% der Patienten aus der Kontrollgruppe im weiteren Krankheitsverlauf als letzte mögliche Therapieoption bei therapierefraktärer Hypoxämie, in die vvECMO-Gruppe wechselten. Im Unterschied zu dieser Studie konnten wir mit den Ergebnissen unserer Arbeit feststellen, dass ein signifikanter Unterschied in der Mortalität bereits nach fünf Tagen und nicht erst nach sieben Tagen invasiver Beatmung vor ECMO-Therapie

besteht. Die ebenfalls aktuelle prospektive, multizentrische EuroECMO-COVID-Studie von über 1000 COVID-19-Patienten zwischen März und September 2020 stellte sogar eine höhere Krankenhaussterblichkeit nach einer noch kürzeren Dauer von vier Tagen zwischen maschineller Beatmung und Beginn der ECMO-Therapie fest (Lorusso, De Piero et al. 2023).

Im Gegensatz zu diesen Ergebnissen stehen die Ergebnisse einer weiteren retrospektive Analyse von 101 ECMO-Patienten in Österreich aus dem Jahr 2022 (Hermann, Laxar et al. 2022). Hier wurde keine signifikante Korrelation zwischen der Dauer der mechanischen Beatmung und dem Überleben nach vvECMO festgestellt. Eine mögliche Erklärung hierfür könnte sein, dass die Autoren nur Patienten mit COVID-19 einschlossen, während in unserem Patientenkollektiv COVID-19 zwar die Hauptursache für ARDS darstellte, aber auch Patienten ohne COVID-19 einbezogen wurden. Auch eine weitere große Analyse der Daten aus dem Register der Extracorporeal Life Support Organisation (ELSO) von Patienten, die zwischen Januar und Mai 2020 eine ECMO-Therapie erhielten, konnte keinen unabhängigen Zusammenhang zwischen der Dauer der Beatmung und dem Überleben aufzeigen (Barbaro, MacLaren et al. 2020). Aufgrund der weiterhin sehr heterogenen Datenlage scheint es notwendig zu sein, diese Fragestellung in einer randomisierten, prospektiven, multizentrischen Studie genauer zu untersuchen.

Besonders während der COVID-19-Pandemie stieg die Anzahl von Intensivstationen, die eine vvECMO-Therapie zur Behandlung eines ARDS anboten. Aufgrund der hohen Anzahl von Patienten mit schwerem ARDS führten somit mehrere Kliniken erstmals vvECMO-Therapien durch. Bei Betrachtung der Mortalität in Zentren, die erstmals nach dem 1. Mai 2020 eine ECMO-Therapie durchführten, zeigte sich mit bis zu 58,9% eine höhere 90-Tage-Mortalität bei schwerem ARDS als in Zentren mit höherer Fallzahl (51% Mortalität) (Barbaro, MacLaren et al. 2021). Neueste Daten zur Sterblichkeit von vvECMO-Patienten während der Pandemie weisen darauf hin, dass die Mortalität zwischen verschiedenen Einrichtungen variiert und in nicht-universitären Kliniken mit niedrigen Fallzahlen signifikant höher ist (Teijeiro-Paradis and Del Sorbo 2023).

Auch Raymondos et al. (Raymondos, Dirks et al. 2017) konnte in der VENTILA-Studie an universitären Kliniken in Deutschland eine signifikant niedrigere Mortalität von 39,3% im Vergleich zu nicht-universitären Kliniken mit einer Mortalität von 57,5% nachweisen. Demnach sollte eine vvECMO-Therapie für das beste Outcome nur in spezialisierten Zentren durchgeführt werden (Teijeiro-Paradis and Del Sorbo 2023). Weitere Studien, die die Patientenmortalität in spezialisierten ECMO-Zentren untersuchten, untermauern diese Vermutung (Herrmann, Lotz et al. 2022).

4.5 Limitationen der Studie

Die Daten dieser Arbeit wurden nicht prospektiv oder randomisiert erhoben. Es handelt sich bei dieser Studie um eine retrospektive Analyse der Daten eines einzelnen, aber relativ großen Zentrums, was die Aussagekraft der gewonnenen Ergebnisse naturgemäß einschränkt. Trotz des in der Intensivmedizin des Universitätsklinikums Tübingen implementierten hohen Standardisierungsniveaus in Bezug auf weitere Therapiemaßnahmen wie Beatmungsstrategie oder Bauchlage während der vvECMO-Therapie sowie physikalische Therapien können für retrospektive Studien typischerweise mögliche Störfaktoren nicht ausgeschlossen werden. Wie bereits beschrieben, deuten Ergebnisse anderer Arbeitsgruppen darauf hin, dass die Gesamtmortalität zwischen verschiedenen Einrichtungen variiert (Teijeiro-Paradis and Del Sorbo 2023). Dies zeigte sich insbesondere im Vergleich zwischen Zentren mit unterschiedlichen Erfahrungen im Bereich der vvECMO-Therapie. In diesem Zusammenhang wurde die Empfehlung ausgesprochen, eine vvECMO-Therapie möglichst nur in spezialisierten Zentren mit ausreichender jährlicher Patientenzahlen durchzuführen (Herrmann, Lotz et al. 2022). Folglich lässt sich vermuten, dass eine Studie mit großen Fallzahlen aus einem einzigen Zentrum eine entsprechend höhere Aussagekraft haben könnte.

Im Rahmen dieser Arbeit war es nicht möglich, im Detail zu untersuchen, ob und gegebenenfalls in welchem Umfang die tatsächlich angewandten Beatmungsstrategien vor Beginn der ECMO-Therapie von den standardisierten Therapievorgaben abwichen. Es kann nicht vollständig ausgeschlossen werden, dass Patienten der späten vvECMO-Gruppe eventuell weniger konsequent mit gesichert lungenprotektiven Beatmungsregimen beatmet wurden.

Auch variierte die Dauer zwischen Intubation und ECMO-Therapie von einem bis zu zwanzig Tagen, was zu weiteren Verzerrungen der Ergebnisse geführt haben könnte. Hierbei muss beachtet werden, dass bereits unabhängig von einer folgenden ECMO-Therapie, längere Beatmungszeiten mit einer erhöhten Sterblichkeit auf Intensivstationen verbunden sind (Damuth, Mitchell et al. 2015). Die Erkenntnis aus dieser und weiteren Studien, dass die Sterblichkeit schrittweise mit der Dauer der invasiven Beatmung vor ECMO-Implantation ansteigt, deutet darauf hin, dass die durch die ECMO-Therapie ermöglichte Reduktion der invasiven Beatmung eine Rolle im Zusammenhang mit der Mortalität spielen könnte (Rosenberger, Korell et al. 2023).

Die eingeschlossenen Patienten wurden in dieser retrospektiven Analyse vor Beginn der vvECMO-Therapie nicht auf eine Beatmungsdauer oder Beatmungsstrategie randomisiert. Allerdings umfasst die Studie mehr als 150 Patienten, was bei der weiterhin nur selten durchgeführten vvECMO-Therapie in gewissem Maße eine Verallgemeinerbarkeit der Ergebnisse ermöglichen könnte.

Zuletzt wird zunehmend in Frage gestellt, ob die Mortalität das entscheidende Untersuchungskriterium in Studien sein sollte. Patientenzentrierte Ergebnisse sollten außer dem Überleben auch zunehmend die Qualität des Überlebens aufzeigen können. Aktuell fehlen ausreichende standardisierte Datenerhebungen zu Beeinträchtigungen und funktionellen Ergebnissen nach Entlassung der Patienten nach ECMO-Therapie. Der EuroECMO-COVID-Studie (Lorusso, De Piero et al. 2023) zufolge, konnten nach sechs Monaten nur 24% der Patienten ihre Arbeit in Vollzeit und 13% in Teilzeit wieder aufnehmen. Eine bedeutende Anzahl der Patienten litt auch nach sechs Monaten noch unter Dyspnoe,

kardialen oder neurokognitiven Symptomen. Ob diese Symptome und Folgeerscheinungen auf die ECMO-Therapie oder die zugrunde liegende COVID-19 Erkrankung, im Sinne eines LongCOVID-19-Syndroms zurückzuführen sind, kann aktuell nicht beantwortet werden. Außerdem fehlten in dieser Studie Angaben zu vorbestehende physischen Einschränkungen und es wurden keine Bewertungsskalen für kognitive und physische Funktionsstörungen wie beispielsweise der 6-Minuten-Gehtest, Lungenfunktionsprüfungen oder standardisierte Funktionsfragebögen verwendet (Lorusso, De Piero et al. 2023).

Um geeignete Patienten für die vvECMO-Therapie auswählen und den Patienten genauere Überlebenschancen mitteilen zu können, müssen weitere Studien folgen, um ein umfassenderes Verständnis der Langzeitfolgen einer ECMO-Therapie nicht zuletzt auch im Hinblick auf eine weitere Pflegebedürftigkeit zu erhalten.

4.6 Schlussfolgerungen

Die Ergebnisse dieser Arbeit deuten darauf hin, dass ein verzögerter Beginn der vvECMO-Therapie bei Patienten mit schwerem ARDS, schrittweise zu einem Anstieg der Sterblichkeit führen könnte. Der größte Vorteil eines extrakorporalen Gasaustauschs scheint die Verbesserung der Regenerationsbedingungen für das Lungengewebe und der Zeitgewinn zur Behandlung der zugrunde liegenden Erkrankung zu sein.

Eine vvECMO-Therapie ist weiterhin nur begrenzt verfügbar und geht mit dem Risiko für eine Reihe von schwerwiegenden Komplikationen einher. Den Daten dieser Arbeit zufolge, sollte neben einem Abwägen von Indikationen, möglichen Komplikationen und Kontraindikationen auch das Zeitintervall der Beatmung vor Beginn der ECMO-Therapie beachtet werden und in die Entscheidung einfließen. Damit könnten mehr Patienten eine entsprechende Behandlung ermöglicht werden, die auch am meisten von einer ECMO-Therapie profitieren würden.

Diesen Ergebnissen zufolge sind die Dauer der invasiven mechanischen Beatmung vor ECMO-Implantation sowie das Alter der Patienten starke Prädiktoren für die Mortalität. Aufgrund der Limitationen dieser retrospektiven Arbeit sind dennoch weitere umfassende prospektive, randomisierte, kontrollierte Studien erforderlich, um den optimalen Zeitpunkt für die Einleitung der ECMO-Therapie im Rahmen eines ARDS zu bestimmen. Mit prospektiven Studien könnte ein sicheres und wirksames Zeitintervall zwischen Intubation und Implantation der vvECMO ermittelt werden. Diese Ergebnisse könnten zu einheitlichen Therapieansätzen führen und die Mortalität der Patienten mit ARDS weiter senken.

5 Zusammenfassung

Ziel dieser Arbeit war es den Zusammenhang zwischen der Dauer der invasiven Beatmung vor Beginn einer vvECMO-Therapie und der Gesamtmortalität bei Patienten mit schwerem akutem Atemnotsyndrom zu analysieren.

Das Akute Atemnotsyndrom (ARDS) ist durch eine akute inflammatorische Schädigung der Lunge mit erhöhter Permeabilität der Lungengefäße und Verlust von am Gasaustausch teilnehmendem Lungengewebe gekennzeichnet. Es kann durch primäre Lungenschädigung oder sekundär durch einen extrapulmonalen Fokus ausgelöst werden. Noch immer stellt das ARDS ein schweres, lebensbedrohliches Syndrom mit weiterhin hoher Mortalität von 34% bis 46,1% je nach Schweregrad dar (Bellani, Laffey et al. 2016).

Bei unter konventioneller Therapie mittels lungenprotektiver Beatmung, Lagerungstherapie und Flüssigkeitsrestriktion nicht mehr ausreichender Oxygenierung stellt die extrakorporale Membranoxygenierung eine Möglichkeit dar, um den Zustand des Patienten zu stabilisieren, die Oxygenierung und Dacarboxylierung zu gewährleisten und das beatmungsinduzierte Trauma zu verringern.

In dieser Studie wurden retrospektiv 158 Patienten mit schwerem ARDS von Januar 2012 bis Dezember 2022 untersucht, die auf der Intensivstation des Universitätsklinikums Tübingen eine vvECMO-Therapie erhielten. Zu 56% war COVID-19 die Ursache des ARDS. Es zeigte sich eine Gesamtmortalität von 39,2%. Die Auswertung der Ergebnisse konnte einen Zusammenhang zwischen der Dauer der invasiven Beatmung vor ECMO-Implantation und der Mortalität zeigen, der sowohl nach 28 als auch nach 90 Tagen erkennbar war. Mögliche Störfaktoren wurden durch univariate und multivariate Analyse mittels logistischer Regression berücksichtigt. Da die Mortalität in einem umgekehrten, auf nominale logistische Regression basierenden Vorhersagemodell bei einer Dauer von 5,4 Tagen invasiver Beatmung vor ECMO-Therapie um 50 % anstieg, wurden die Patienten in zwei Gruppen aufgeteilt. Eine Analyse der Odds Ratio beider

Gruppen zeigte eine signifikante Reduktion der Odds Ratio für die Gesamtmortalität bei Patienten, die innerhalb von fünf Tagen nach Beginn der invasiven Beatmung eine vvECMO-Therapie erhielten ($p=0,0014$).

Der niedrigere RESP-Score am Tag der ECMO-Implantation korrelierte auch in dieser Studie signifikant mit einer erhöhten Sterblichkeit. Des Weiteren wurde eine bereits beschriebene Korrelation zwischen dem Alter der Patienten und der Mortalität bestätigt (Schmidt, Bailey et al. 2014, Rosenberger, Korell et al. 2023).

Die Ergebnisse dieser Arbeit deuten darauf hin, dass ein verzögerter Beginn der vvECMO-Therapie bei Patienten mit schwerem ARDS zu einem Anstieg der Mortalität führen könnte. Dies sollte demnach neben der Indikation, den Kontraindikationen und den möglichen Komplikationen bei der Patientenauswahl einer vvECMO-Therapie mitberücksichtigt werden. Aufgrund der Limitationen dieser retrospektiven, monozentrischen Arbeit und den potenziellen Chancen einer vvECMO-Therapie, sollten weitere prospektive, randomisierte, kontrollierte Studien den optimalen Zeitpunkt für die Einleitung einer vvECMO-Therapie im Rahmen eines schweren ARDS weiter untersuchen.

6 Literaturverzeichnis

- Abrams, D., et al. (2016). "Thrombocytopenia and extracorporeal membrane oxygenation in adults with acute respiratory failure: a cohort study." Intensive care medicine **42**: 844-852.
- Albert, R. K. and R. D. Hubmayr (2000). "The prone position eliminates compression of the lungs by the heart." American journal of respiratory and critical care medicine **161**(5): 1660-1665.
- Ashbaugh, D., et al. (1967). "Acute respiratory distress in adults." The Lancet **290**(7511): 319-323.
- Banavasi, H., et al. (2021). "Management of ARDS—What works and what does not." The American journal of the medical sciences **362**(1): 13-23.
- Barbaro, R. P., et al. (2021). "Extracorporeal membrane oxygenation for COVID-19: evolving outcomes from the international Extracorporeal Life Support Organization Registry." The Lancet **398**(10307): 1230-1238.
- Barbaro, R. P., et al. (2020). "Extracorporeal membrane oxygenation support in COVID-19: an international cohort study of the Extracorporeal Life Support Organization registry." The Lancet **396**(10257): 1071-1078.
- Barrot, L., et al. (2020). "Liberal or conservative oxygen therapy for acute respiratory distress syndrome." New England Journal of Medicine **382**(11): 999-1008.
- Beitler, J. R., et al. (2016). "Ventilator-induced lung injury." Clinics in chest medicine **37**(4): 633.
- Bellani, G., et al. (2016). "Epidemiology, patterns of care, and mortality for patients with acute respiratory distress syndrome in intensive care units in 50 countries." JAMA **315**(8): 788-800.
- Bernard, G. R., et al. (1994). "The American-European Consensus Conference on ARDS. Definitions, mechanisms, relevant outcomes, and clinical trial coordination." American journal of respiratory and critical care medicine **149**(3): 818-824.
- Brower, R. G., et al. (2000). "Ventilation with lower tidal volumes as compared with traditional tidal volumes for acute lung injury and the acute respiratory distress syndrome." New England Journal of Medicine **342**(18): 1301-1308.

- Cagle, L. A., et al. (2017). "Effects of positive end-expiratory pressure and recruitment maneuvers in a ventilator-induced injury mouse model." PLoS One **12**(11): e0187419.
- Calfee, C. S., et al. (2015). "Cigarette smoke exposure and the acute respiratory distress syndrome." Critical care medicine **43**(9): 1790-1797.
- Camporota, L., et al. (2021). "Consensus on the referral and admission of patients with severe respiratory failure to the NHS ECMO service." The Lancet. Respiratory Medicine **9**(2): e16.
- Casey, J. D., et al. (2019). Fluid management in acute respiratory distress syndrome. Seminars in respiratory and critical care medicine, Thieme Medical Publishers.
- Cochi, S. E., et al. (2016). "Mortality trends of acute respiratory distress syndrome in the United States from 1999 to 2013." Annals of the American Thoracic Society **13**(10): 1742-1751.
- Combes, A., et al. (2018). "Extracorporeal membrane oxygenation for severe acute respiratory distress syndrome." New England Journal of Medicine **378**(21): 1965-1975.
- Coppo, A., et al. (2020). "Feasibility and physiological effects of prone positioning in non-intubated patients with acute respiratory failure due to COVID-19 (PRON COVID): a prospective cohort study." The Lancet Respiratory Medicine **8**(8): 765-774.
- Cortegiani, A., et al. (2018). "Immunocompromised patients with acute respiratory distress syndrome: secondary analysis of the LUNG SAFE database." Critical Care **22**: 1-15.
- Damuth, E., et al. (2015). "Long-term survival of critically ill patients treated with prolonged mechanical ventilation: a systematic review and meta-analysis." The Lancet Respiratory Medicine **3**(7): 544-553.
- Deatrick, K. B., et al. (2020). "Outcomes of venovenous extracorporeal membrane oxygenation when stratified by age: how old is too old?" ASAIO Journal **66**(8): 946-951.
- Dreyfuss, D., et al. (2012). "High inflation pressure pulmonary edema: respective effects of high airway pressure, high tidal volume, and positive end-expiratory pressure." American Review of Respiratory Disease.
- El-Solh, A. A., et al. (2021). "Clinical course and outcome of COVID-19 acute respiratory distress syndrome: data from a national repository." Journal of intensive care medicine **36**(6): 664-672.

- Erickson, S. E., et al. (2009). "Racial and ethnic disparities in mortality from acute lung injury." Critical care medicine **37**(1): 1-6.
- Fan, E., et al. (2017). "An official American Thoracic Society/European Society of Intensive Care Medicine/Society of Critical Care Medicine clinical practice guideline: mechanical ventilation in adult patients with acute respiratory distress syndrome." American journal of respiratory and critical care medicine **195**(9): 1253-1263.
- Force, A. D. T., et al. (2012). "Acute respiratory distress syndrome." JAMA **307**(23): 2526-2533.
- Frank, J. A., et al. (2002). "Low tidal volume reduces epithelial and endothelial injury in acid-injured rat lungs." American journal of respiratory and critical care medicine **165**(2): 242-249.
- Gattinoni, L., et al. (2020). COVID-19 pneumonia: different respiratory treatments for different phenotypes?, Springer. **46**: 1099-1102.
- Gattinoni, L. and J. J. Marini (2022). "In search of the Holy Grail: identifying the best PEEP in ventilated patients." Intensive care medicine **48**(6): 728-731.
- Gattinoni, L., et al. (1991). "Body position changes redistribute lung computed-tomographic density in patients with acute respiratory failure." Anesthesiology **74**(1): 15-23.
- Gattinoni, L., et al. (1980). "Treatment of acute respiratory failure with low-frequency positive-pressure ventilation and extracorporeal removal of CO₂." The Lancet **316**(8189): 292-294.
- Graham, P. L. and J. L. Moran (2020). "ECMO, ARDS and meta-analyses: Bayes to the rescue?" Journal of Critical Care **59**: 49-54.
- Greendyk, Richard, et al. "Respiratory extracorporeal membrane oxygenation: From rescue therapy to standard tool for treatment of acute respiratory distress syndrome?" Medizinische Klinik-Intensivmedizin und Notfallmedizin 119.Suppl 2 (2024): 53-58.
- Guerin, C., et al. (1999). "Effects of prone position on alveolar recruitment and oxygenation in acute lung injury." Intensive care medicine **25**: 1222-1230.
- Guerin, C., et al. (2004). "Effects of systematic prone positioning in hypoxemic acute respiratory failure: a randomized controlled trial." Jama **292**(19): 2379-2387.
- Guérin, C., et al. (2013). "Prone positioning in severe acute respiratory distress syndrome." New England Journal of Medicine **368**(23): 2159-2168.

- Harnisch, L.-O. and O. Moerer (2021). "Contraindications to the initiation of veno venous ECMO for severe acute respiratory failure in adults: a systematic review and practical approach based on the current literature." Membranes **11**(8): 584.
- Hermann, M., et al. (2022). "Duration of invasive mechanical ventilation prior to extracorporeal membrane oxygenation is not associated with survival in acute respiratory distress syndrome caused by coronavirus disease 2019." Annals of intensive care **12**: 1-11.
- Herrmann, J., et al. (2022). "Key characteristics impacting survival of COVID-19 extracorporeal membrane oxygenation." Critical Care **26**(1): 190.
- Jd, H. (1972). "Prolonged extracorporeal oxygenation for acute post-traumatic respiratory failure (shock-lung syndrome)." N Engl J Med **286**: 629-634.
- Jenkins, F. S., et al. (2023). "Aktuelle Entwicklungen in der ECMO-/ECLS-Therapie bei Herz- und Kreislaufversagen." Zeitschrift für Herz-,Thorax- und Gefäßchirurgie **37**(5): 224-230.
- Jiritano, F., et al. (2020). "Platelets and extra-corporeal membrane oxygenation in adult patients: a systematic review and meta-analysis." Intensive care medicine **46**: 1154-1169.
- Lorusso, R., et al. (2023). "In-hospital and 6-month outcomes in patients with COVID- 19 supported with extracorporeal membrane oxygenation (EuroECMO-COVID): a multicentre, prospective observational study." The Lancet Respiratory Medicine **11**(2): 151-162.
- Lotz, C., et al. (2024). Extrakorporale Verfahren zur Unterstützung bei Lungenversagen. Die Intensivmedizin, Springer: 713-721.
- Magunia, H., et al. (2021). "Machine learning identifies ICU outcome predictors in a multicenter COVID-19 cohort." Critical Care **25**: 1-14.
- Mangialardi, R. J., et al. (2000). "Hypoproteinemia predicts acute respiratory distress syndrome development, weight gain, and death in patients with sepsis." Critical care medicine **28**(9): 3137-3145.
- Matthay, M. A., et al. (2024). "A new global definition of acute respiratory distress syndrome." American journal of respiratory and critical care medicine **209**(1): 37-47.
- Matthay, M. A., et al. (2019). "Acute respiratory distress syndrome." Nature reviews Disease primers **5**(1): 18.
- Meyer, N. J., et al. (2021). "Acute respiratory distress syndrome." The Lancet **398**(10300): 622-637.

- Moss, M., et al. (1996). "The role of chronic alcohol abuse in the development of acute respiratory distress syndrome in adults." JAMA **275**(1): 50-54.
- Munshi, L., et al. (2019). "Venovenous extracorporeal membrane oxygenation for acute respiratory distress syndrome: a systematic review and meta-analysis." The Lancet Respiratory Medicine **7**(2): 163-172.
- Noah, M. A., et al. (2011). "Referral to an extracorporeal membrane oxygenation center and mortality among patients with severe 2009 influenza A (H1N1)." JAMA **306**(15): 1659-1668.
- Parker, J. C., et al. (1984). "Increased microvascular permeability in dog lungs due to high peak airway pressures." Journal of Applied Physiology **57**(6): 1809-1816.
- Patroniti, N., et al. (2011). "The Italian ECMO network experience during the 2009 influenza A (H1N1) pandemic: preparation for severe respiratory emergency outbreaks." Intensive care medicine **37**(9): 1447-1457.
- Peek, G. J., et al. (2009). "Efficacy and economic assessment of conventional ventilatory support versus extracorporeal membrane oxygenation for severe adult respiratory failure (CESAR): a multicentre randomised controlled trial." The Lancet **374**(9698): 1351-1363.
- Pfeifer, F., et al. (2009). "Lungenschonende Beatmung." Anästh Intensivmed **50**(07): 464-476.
- Phua, J., et al. (2009). "Has mortality from acute respiratory distress syndrome decreased over time? A systematic review." American journal of respiratory and critical care medicine **179**(3): 220-227.
- Piehl, M. A. and R. S. Rrown (1976). "Use of extreme position changes in acute respiratory failure." Critical care medicine **4**(1): 13-14.
- Raymondos, K., et al. (2017). "Outcome of acute respiratory distress syndrome in university and non-university hospitals in Germany." Critical Care **21**(1): 122.
- Rosenberger, P., et al. (2023). "Early vvECMO implantation may be associated with lower mortality in ARDS." Respiratory Research **24**(1): 230.
- Rozenchwajg, S., et al. (2019). "Ultra-protective ventilation reduces biotrauma in patients on venovenous extracorporeal membrane oxygenation for severe acute respiratory distress syndrome." Critical care medicine **47**(11): 1505-1512.

- Rubinfeld, G. D., et al. (2005). "Incidence and outcomes of acute lung injury." New England Journal of Medicine **353**(16): 1685-1693.
- Schmidt, M., et al. (2014). "Predicting survival after extracorporeal membrane oxygenation for severe acute respiratory failure. The Respiratory Extracorporeal Membrane Oxygenation Survival Prediction (RESP) score." American journal of respiratory and critical care medicine **189**(11): 1374-1382.
- Schmidt, M., et al. (2019). "Mechanical ventilation management during extracorporeal membrane oxygenation for acute respiratory distress syndrome. An international multicenter prospective cohort." American journal of respiratory and critical care medicine **200**(8): 1002-1012.
- Schmidt, M., et al. (2015). "Mechanical ventilation management during extracorporeal membrane oxygenation for acute respiratory distress syndrome: a retrospective international multicenter study." Critical care medicine **43**(3): 654-664.
- Schmidt, M., et al. (2013). "Blood oxygenation and decarboxylation determinants during venovenous ECMO for respiratory failure in adults." Intensive care medicine **39**: 838-846.
- Shaefi, S., et al. (2021). "Extracorporeal membrane oxygenation in patients with severe respiratory failure from COVID-19." Intensive care medicine **47**: 208-221.
- Sud, S., et al. (2014). "Effect of prone positioning during mechanical ventilation on among patients with acute respiratory distress syndrome: a systematic review and meta-analysis." Cmaj **186**(10): E381-E390.
- Suter, P. M., et al. (1975). "Optimum end-expiratory airway pressure in patients with acute pulmonary failure." New England Journal of Medicine **292**(6): 284-289.
- Taccone, P., et al. (2009). "Prone positioning in patients with moderate and severe acute respiratory distress syndrome: a randomized controlled trial." Jama **302**(18): 1977-1984.
- Teijeiro-Paradis, R. and L. Del Sorbo (2023). "VV-ECMO in severe COVID-19: multidimensional perspectives on the use of a complex treatment." The Lancet Respiratory Medicine **11**(2): 113-115.
- Terragni, P., et al. (2015). "Novel approaches to minimize ventilator-induced lung injury." Current Opinion in Critical Care **21**(1): 20-25.
- Thiagarajan, R. R., et al. (2017). "Extracorporeal life support organization registry international report 2016." ASAIO journal **63**(1): 60-67.

- Thille, A. W., et al. (2013). "Comparison of the Berlin definition for acute respiratory distress syndrome with autopsy." American journal of respiratory and critical care medicine **187**(7): 761-767.
- Thompson, B. T. and G. R. Bernard (2011). "ARDS Network (NHLBI) Studies Successes and Challenges in ARDS Clinical Research." Critical care clinics **27**(3): 459.
- Tonna, J. E., et al. (2021). "Management of Adult Patients Supported with Venovenous Extracorporeal Membrane Oxygenation (VV ECMO): Guideline from the Extracorporeal Life Support Organization (ELSO)." Asaio j **67**(6): 601-610.
- Toy, P., et al. (2012). "Transfusion-related acute lung injury: incidence and risk factors." Blood, The Journal of the American Society of Hematology **119**(7): 1757-1767.
- Villar, J., et al. (2011). "The ALIEN study: incidence and outcome of acute respiratory distress syndrome in the era of lung protective ventilation." Intensive care medicine **37**(12): 1932-1941.
- Vuytsteke, A. (2021). "ECMO in COVID-19: do not blame the tool." The Lancet **398**(10307): 1197-1199.
- Webb, H. H. and D. F. Tierney (1974). "Experimental pulmonary edema due to intermittent positive pressure ventilation with high inflation pressures. Protection by positive end-expiratory pressure." American Review of Respiratory Disease **110**(5): 556-565.
- Wiedemann, H. P. (2008). "Fluid restriction is superior in acute lung injury and ARDS." Cleveland Clinic Journal of Medicine **75**: 42-48.
- Williams, G. W., et al. (2021). "Acute respiratory distress syndrome: contemporary management and novel approaches during COVID-19." Anesthesiology **134**(2): 270-282.
- Xu, H., et al. (2023). "Acute respiratory distress syndrome heterogeneity and the septic ARDS subgroup." Frontiers in Immunology **14**: 1277161.
- Zangrillo, A., et al. (2013). "A meta-analysis of complications and mortality of extracorporeal membrane oxygenation." Critical Care and Resuscitation **15**(3): 172-178.
- Zapol, W. M., et al. (1979). "Extracorporeal membrane oxygenation in severe acute respiratory failure: a randomized prospective study." JAMA **242**(20): 2193-2196.

7 Erklärung zum Eigenanteil

Die Arbeit wurde am Universitätsklinikum Tübingen, Klinik für Anästhesiologie und Intensivmedizin, unter der Betreuung von Herrn Prof. Dr. Michael Köppen, Geschäftsführender Oberarzt und Herrn PD Dr. Michael Esser, Oberarzt der Klinik für diagnostische und interventionelle Radiologie Tübingen, durchgeführt. Die Konzeption der Studie erfolgte durch Herrn Prof. Dr. Peter Rosenberger, dem ärztlichen Direktor der Klinik für Anästhesiologie und Intensivmedizin und Prof. Dr. Michael Köppen.

Das Heraussuchen der Patientendaten und die Erstellung der Patientendatenbank erfolgte durch mich, ebenso wie die Literatur- und Quellenrecherche.

Die statistische Auswertung erfolgte in Zusammenarbeit mit Herrn Prof. Dr. Peter Martus, dem Direktor des Instituts für Klinische Epidemiologie und angewandte Biometrie. Tabellen und Abbildungen des Ergebnisteils wurden in Zusammenarbeit mit Prof. Dr. M. Köppen erstellt.

Ich versichere, das Manuskript selbstständig nach Anleitung durch Herrn Prof. Dr. Michael Köppen verfasst zu haben und keine weiteren als die von mir angegebenen Quellen und Hilfsmittel verwendet zu haben.

Tübingen, den 18.12.2025

Doktorandin: Lisa Korell

8 Veröffentlichungen

Teile der vorliegenden Dissertationsschrift wurden bereits in den folgenden Publikationen veröffentlicht:

Publikation:

Rosenberger, P.* , Korell, L.* , Koeppen, M., Haeberle, H. et al. Early vvECMO implantation may be associated with lower mortality in ARDS. *Respir Res* 24,230 (2023). <https://doi.org/10.1186/s12931-023-02541-z>

* geteilte Erstautorenschaft

9 Danksagung

An dieser Stelle möchte ich mich bei allen bedanken, die mich während der Anfertigung dieser Arbeit unterstützt haben.

Insbesondere gilt mein Dank meinem Doktorvater Prof. Dr. Köppen für die Annahme und hervorragende Betreuung meiner Promotion. Sowohl die kompetente wissenschaftliche Betreuung als auch die immer zuverlässige Hilfsbereitschaft waren mir eine große Unterstützung.

Mein Dank gilt Prof. Dr. Peter Rosenberger, dem Direktor der Klinik für Anästhesiologie und Intensivmedizin an der Eberhard Karls Universität, der mir die Durchführung dieser Forschung ermöglicht hat.

Ebenso möchte ich mich für die wertvolle Unterstützung bei der statistischen Auswertung der Daten durch Prof. Dr. Martus, dem Direktor des Instituts für Klinische Epidemiologie und angewandte Biometrie bedanken.

Meinen Eltern möchte ich besonders herzlich für Ihre bedingungslose, liebevolle und vielseitige Unterstützung während des Verfassens dieser Arbeit, während meines Studiums und meines gesamten Lebens danken. Ohne Euch wäre ich nicht so weit gekommen.

Darüber hinaus gilt mein Dank auch meinen Brüdern, die mich immer unterstützt haben.