

Aus der Klinik für Anaesthesiologie der
Ludwig-Maximilians-Universität München

Direktor: Prof. Dr. med. Bernhard Zwißler

**Retrospektive Outcomeanalyse der an der Klinik für Anaesthesiologie in
den Jahren 2005 bis 2009 mittels extrakorporaler Membranoxygenierung
behandelten Patienten**

Dissertation
zum Erwerb des Doktorgrades der Medizin
an der Medizinischen Fakultät der
Ludwig-Maximilians-Universität zu München

Vorgelegt von
Matthias Josef Brackmann
aus München

2014

Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität München

Berichterstatter: Prof. Dr. med. Bernhard Zwißler

Mitberichterstatter: Prof. Dr. Paolo Brenner

Mitbetreuung durch den
promovierten Mitarbeiter: Dr. med. Michael Dolch

Dekan: Prof. Dr. med. Dr. h.c. M. Reiser, FACP,
FRCP

Tag der mündlichen Prüfung: 22.05.2014

GLIEDERUNG

1	Einleitung.....	6
1.1	Hintergrund.....	6
1.2	Extrakorporale Membranoxygenierung – Systeme und Aufbau	9
1.3	Stand der Forschung	13
1.4	Ziel der Arbeit.....	16
2	Material und Methoden.....	17
2.1	Datenerhebung.....	17
2.2	Beobachtungszeitraum.....	17
2.3	Zeitpunkte der Datenerhebung.....	17
2.4	Erhobene Parameter.....	18
2.4.1	Biometrische und demographische Daten	18
2.4.2	Fortlaufend dokumentierte Parameter	20
2.5	Scoring Systeme	21
2.5.1	New Simplified Acute Physiology Score	21
2.5.2	Lung Injury Score	22
2.5.3	Sequential Organ Failure Assessment Score	23
2.5.4	Acute Physiology and Chronic Health Evaluation II – Score	23
2.6	Indikation zur ECMO-Therapie.....	24
2.7	Sepsis / Septischer Schock.....	24
2.8	Statistische Verfahren	25
3	Ergebnisse	27
3.1	Deskriptive Datenanalyse	27
3.1.1	Patientenkollektiv	27
3.1.2	Behandlungsdiagnosen	29
3.1.3	Vorerkrankungen	30
3.1.4	Sepsis / Septischer Schock bei Aufnahme	31
3.1.5	Dauer des Intensivaufenthaltes und der ECMO-Therapie	31
3.1.6	Indikation zur ECMO	32
3.1.7	ECMO-Anlage intern/extern.....	32
3.1.8	va/vv-ECMO.....	32
3.1.9	Beatmungsdauer vor ECMO.....	33
3.1.10	Antikoagulation und Transfusionen.....	33

3.1.11	Adjunktive Behandlungsmaßnahmen	34
3.1.12	Komplikationen	35
3.1.13	Todesursachen	35
3.2	Vergleich verschiedener Subgruppen hinsichtlich der Überlebensrate	36
3.2.1	Gesamtüberleben	36
3.2.2	Überleben hinsichtlich des Geschlechts	36
3.2.3	Überleben hinsichtlich der Diagnose	36
3.2.4	Überleben hinsichtlich der Indikation.....	37
3.2.5	Überleben in Abhängigkeit vom Patientenalter.....	37
3.2.6	Überleben va-ECMO vs. vv-ECMO.....	38
3.2.7	Überleben und Beatmungsdauer vor ECMO	39
3.2.8	Überleben ECMO-Anlage intern vs. extern	40
3.2.9	Sepsis / Septischer Schock und Überleben	41
3.2.10	Vorerkrankungen und Überleben.....	41
3.2.11	Adjunktive Therapiemaßnahmen und Überleben	42
3.2.12	Barotrauma und Überleben	44
3.2.13	Komplikationen während ECMO und Überleben	44
3.3	Vergleich verschiedener Parameter in den Gruppen Überlebende vs. Verstorbene	45
3.3.1	SAPS-II und Überleben	45
3.3.2	Lung Injury Score und Überleben	45
3.3.3	SOFA-Score und Überleben	46
3.3.4	APACHE II und Überleben	47
3.3.5	Maximaler Beatmungsdruck (P_{insp}) und Überleben	47
3.3.6	Tidalvolumina und Überleben	48
4	Diskussion.....	49
4.1	Zusammenfassung der Ergebnisse	49
4.2	Patientendemographie.....	50
4.3	Ergebnisse im Vergleich zu bisher publizierten Studienergebnissen	52
4.3.1	ECMO beim ARDS	52
4.3.2	ECMO beim primären Transplantatversagen	54
4.3.3	ECMO bei Herzversagen	55
4.3.4	ECMO als „bridge to transplant“.....	56
4.3.5	ECMO-Anlage extern	58

4.3.6	Beatmungszeit vor ECMO	59
4.3.7	Todesursachen	60
4.3.8	Beatmungseinstellungen	62
4.3.9	Intermittierende Bauchlagerung	63
4.4	Einschränkungen / Methodische Schwächen.....	65
5	Zusammenfassung	67
6	Verzeichnis der Tabellen, Abbildungen und Abkürzungen.....	69
6.1	Tabellen	69
6.2	Abbildungen.....	69
6.3	Abkürzungen.....	70
7	Literaturverzeichnis	71
8	Erklärung	75

1 Einleitung

1.1 Hintergrund

Im Laufe kritischer Erkrankungen, die einer intensivmedizinischen Behandlung bedürfen, können einzelne oder mehrere Organsysteme eines Patienten ausfallen. Zur Überbrückung eines solchen Organversagens stehen in der modernen Medizin Systeme zum vorübergehenden Ersatz der Organfunktionen zur Verfügung. Neben den relativ häufig eingesetzten Verfahren zum Ersatz der Nierenfunktion (Hämodialyse, Hämofiltration) und der Pumpfunktion des Herzens („Assist devices“) existiert für Patienten mit Lungenversagen, kombiniertem Herz-Lungenversagen oder isoliertem Herzversagen das Verfahren der pumpengetriebenen extrakorporalen Membranoxygenierung (ECMO). Damit kann der durch die geschädigte Lunge nicht mehr gewährleistete Gasaustausch vorübergehend unterstützt oder zum Teil vollständig ersetzt werden. Die zur konventionellen Therapie eines Lungenversagens notwendige höchst invasive Überdruckbeatmung, die selbst zusätzliche Lungenschädigungen verursacht (Volutrauma, Barotrauma, Biotrauma, Toxizität hoher Sauerstoffkonzentrationen), kann während der ECMO-Therapie vermieden und somit dem geschädigten Organ die Möglichkeit zur Regeneration gegeben werden.

Aufgrund des hohen technischen, personellen und finanziellen Aufwandes sowie der Komplikationsmöglichkeiten des Verfahrens gilt die ECMO beim erwachsenen Patienten als ultima ratio des verfügbaren Therapiespektrums und wird nur in speziellen Zentren, die entsprechende Möglichkeiten und ausreichend Erfahrung haben, angewandt. Die anaesthesiologische Intensivstation des Universitätsklinikums München-Großhadern der Ludwig-Maximilians-Universität (LMU) stellt dabei eines von vier ECMO-Zentren in Bayern dar.

Die grundsätzliche Idee, einen extrakorporalen Blutkreislauf zu schaffen und den Gasaustausch der Lunge künstlich zu ersetzen, wurde durch die Einführung der Herz-Lungen-Maschine in den 1950er Jahren durch Gibbon Realität [26]. Zusammen mit der Entdeckung der protektiven Wirkungen der Hypothermie wurden Eingriffe am offenen, stillstehenden Herzen möglich, da der Herz-

Lungen-Kreislauf zeitweise ersetzt werden konnte [12]. Dies bildete die entscheidende Grundlage für den Beginn der Herzchirurgie.

Man kann die Herz-Lungen-Maschine als Vorbild für die spätere Entwicklung verschiedener extrakorporaler Lungen- und Herzersatzverfahren sehen, an deren Ende die heute angewandten ECMO-Systeme stehen. Im Gegensatz zur Herz-Lungen-Maschine besteht das Ziel dieser Verfahren allerdings primär darin, den Gasaustausch der Lungen beziehungsweise die Pumpfunktion des Herzens über eine längere Zeit - unabhängig von etwaigen notwendigen Operationen - zu ersetzen. Die ersten Anwendungen von ECMO-Systemen fanden ab Ende der 1970er Jahre bei Patienten mit akutem Lungenversagen statt. Die dabei in Studien dokumentierten Überlebensraten für ECMO-Anwendungen von circa 10% [60] waren allerdings ernüchternd und führten zu einem vorübergehenden Stillstand der Forschung zum Einsatz der ECMO beim Erwachsenen. Die Ergebnisse von damals sind aber aufgrund der technischen und medizinischen Unterschiede in den verwendeten ECMO-Systemen und Behandlungsprotokollen nicht mit den aktuell verwendeten vergleichbar. Als technische Unterschiede sind vor allem die früher fehlende Heparinbeschichtung der verfügbaren Schlauchsysteme, die damals verwendeten Rollerpumpen im Gegensatz zu heute verbreiteten Zentrifugalpumpen, die Verwendung sogenannter „Bubble“-Oxygenatoren oder Silikon-Membranoxygenatoren anstelle von modernen Polymethylpenten-Oxygenatoren [35] und die alleinige Anwendung der va-ECMO anzuführen [60]. Die Behandlungsprotokolle unterschieden sich vor allem durch das aufgrund der fehlenden Heparinbeschichtung notwendige höhere Ausmaß der Antikoagulation (angestrebte aktivierte partielle Thromboplastinzeit (aPTT) 80-90s versus 40-50s heute) und das Fehlen lungenprotektiver Beatmungseinstellungen (Positiv endexspiratorischer Druck (PEEP), geringe Tidalvolumina < 6ml/kg Ideales Körpergewicht, niedrige Beatmungsdrücke).

Die in aktuellen Studien berichteten Überlebensraten beim schweren akuten Lungenversagen des Erwachsenen (Acute respiratory distress syndrome, ARDS) sind daher - mit oder ohne Anwendung der ECMO - deutlich besser als die oben genannten Ergebnisse der ersten ECMO-Anwendungen in den 1970er Jahren [9, 15, 48].

Bei der pumpengetriebenen ECMO muss man grundsätzlich zwischen zwei verschiedenen Systemen unterscheiden.

1. Die veno-venöse ECMO (vv-ECMO) wird beim isolierten Lungenversagen eingesetzt, um die Gasaustauschfunktion der Lunge zu unterstützen. Dabei wird venöses Blut extrakorporal oxygeniert und decarboxyliert, um daraufhin dem Patienten zentralvenös wieder zugeführt zu werden.
2. Die veno-arterielle ECMO (va-ECMO) wird beim kombinierten Herz-Lungenversagen oder beim isoliertem Herzversagen zur Unterstützung der Gasaustauschfunktion der Lunge und der Pumpfunktion des Herzens eingesetzt. Dabei wird ebenfalls venöses Blut aus dem Körper geleitet, decarboxyliert und oxygeniert. Die Rückführung des Blutes erfolgt dann im Unterschied zur vv-ECMO in das arterielle System. Dadurch wird ein Bypass zu Herz und Lunge geschaffen und die Pumpfunktion des Herzens unterstützt. Im Gegensatz zum physiologischen pulsatilen Blutfluss durch die regelmäßigen Kontraktionen des Herzens erzeugt die va-ECMO über ihre Zentrifugalpumpe einen kontinuierlichen Blutfluss.

Die Vielfalt und Komplexität der mittels ECMO behandelten Erkrankungsbilder und die fehlenden einheitlichen Behandlungsleitlinien machen es grundsätzlich schwierig, Studien zur ECMO durchzuführen und zu vergleichen. Zudem sind aus ethischen Gründen bei akut lebensbedrohlichen Krankheitsbildern kontrollierte randomisierte Studien nur bedingt durchführbar. Allein die Notwendigkeit der Einwilligung zu einer solchen Studie oder das strenge Einhalten von Studienprotokollen bergen organisatorische und ethische Probleme. Vielleicht auch dadurch bedingt liefert die Studienlage bis heute keinen klaren Beweis der Überlegenheit der ECMO beim akuten Lungenversagen des Erwachsenen gegenüber konventioneller Respiratortherapie im Sinne einer kontrolliert randomisierten Studie. Peek et al. konnten 2009 in ihrer kontrolliert randomisierten Studie lediglich eine Verbesserung der Überlebensrate der in einem ECMO-Zentrum behandelten ARDS-Patienten im Vergleich zu Patienten, die mit konventioneller Respiratortherapie außerhalb des ECMO-Zentrums behandelt wurden, zeigen [42].

Für die anderen Einsatzmöglichkeiten der ECMO beim isolierten Herz- bzw. kombinierten Herz-Lungen-Versagen, als Überbrückung zu einer Lungentransplantation oder als Therapie des primären Transplantatversagens nach Lungentransplantation ist die Studienlage stark eingeschränkt. Kontrolliert

randomisierte Studien fehlen vollkommen, was vor allem der geringen Prävalenz geschuldet sein mag, die es einzelnen Zentren schwierig macht, ausreichend Patienten für eine Untersuchung zu rekrutieren [21]. Fallserien und Fallbeispiele lassen die Anwendung der ECMO bei diesen Indikationen als berechtigte Therapiemaßnahme mit reellen Chancen auf ein positives Outcome erscheinen.

1.2 Extrakorporale Membranoxygenierung – Systeme und Aufbau

Grundsätzlich gibt es mehrere Varianten der extrakorporalen Lungenunterstützungsverfahren, von denen hier die oben bereits erwähnten zwei gängigsten Systeme - die pumpengetriebene veno-venöse ECMO (vv-ECMO) bei isoliertem Lungenversagen und die pumpengetriebene veno-arterielle ECMO (va-ECMO) zur Unterstützung eines isolierten Herz- oder kombinierten Herz-Lungen-Versagens genauer erläutert werden. Beide Systeme kommen regelmäßig an der Klinik für Anaesthesiologie des Klinikums der LMU zum Einsatz und die Daten von Patienten mit diesen Systemen sind Gegenstand der vorliegenden Arbeit.

Neben pumpengetriebenen Verfahren gibt es auch passive - arterio-venöse - extrakorporale Lungenunterstützungsverfahren (iLA, interventional lung assist), die bei Lungenversagen mit führender Decarboxylierungsstörung zum Einsatz kommen. [41] Im untersuchten Zeitraum von 2005 - 2009 kam dieses Verfahren nur bei 4 Patienten zum Einsatz; bei 3 dieser Patienten wurde nach anfänglicher iLA Therapie auf ein pumpengetriebenes ECMO-System gewechselt. Aufgrund dieser geringen Fallzahl, die eine statistische Analyse nicht zuließe, wird dieses Therapieverfahren in der vorliegenden Analyse nicht berücksichtigt.

Die folgenden beiden Grafiken zeigen schematisch den Aufbau der zwei verwendeten ECMO-Systeme:

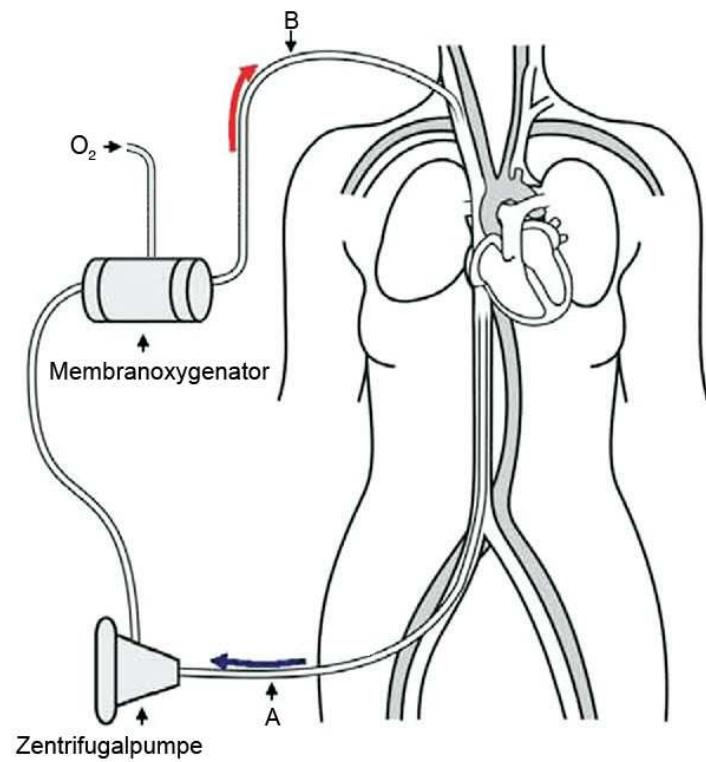


Abb.1: Aufbau eines veno-venösen ECMO-Systems (vv-ECMO); A, Abführender venöser Schenkel (Kanüle in der Vena cava inferior); B, zuführender Schenkel mit oxygeniertem, decarboxyliertem Blut (Kanüle in der Vena cava superior); ECMO, Extrakorporale Membranoxygenierung; Grafik modifiziert nach: [32]

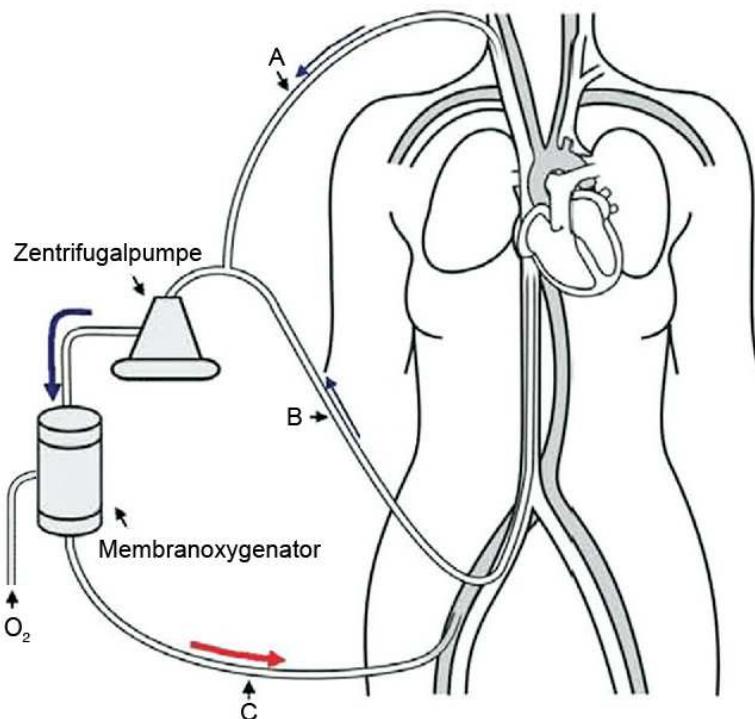


Abb.2: Aufbau eines veno-arteriellen ECMO-Systems (va-ECMO); A, abführender venöser Schenkel (Kanüle in der V.cava superior); B, alternativer abführender venöser Schenkel (Kanüle in der Vena cava inferior); C, zuführender Schenkel mit oxygeniertem, decarboxyliertem Blut (Kanüle über die Arteria femoralis möglichst zentral eingebracht); ECMO, Extrakorporale Membranoxygenierung; Grafik modifiziert nach: [32]

Die prinzipielle Idee der ECMO ist es, die Funktion der Lunge (vv-ECMO) oder von Herz und Lunge (va-ECMO) außerhalb des Körpers zu ersetzen. Kanülen werden in zentrale Blutgefäße eingeführt und schaffen einen Parallelkreislauf zum Blutkreislauf des Patienten. Ein Unterschied zur Herz-Lungen-Maschine, die ebenfalls die Funktion der beiden Organe ersetzen kann, liegt in der geringeren Invasivität des Verfahrens. Steht die Herz-Lungen-Maschine als sehr große Apparatur zur Anwendung am offenen Herzen nur im Operationssaal für maximal einige Stunden zur Verfügung, bietet die ECMO die Möglichkeit Lungen- und/oder Herzfunktion auch ohne Eröffnung des Thorax auf der Intensivstation für Tage bis Wochen zu unterstützen. Die ECMO stellt also ein Unterstützungsverfahren dar, das durch die Gewährleistung suffizienter Oxygenierung und Decarboxylierung den geschädigten Organen ausreichend Zeit zur Erholung ermöglichen soll. Die durch die Grunderkrankung eingeschränkte Lungen- und/oder Herzfunktion bleibt während der ECMO-Therapie erhalten und wird durch die ECMO um das für eine ausreichende Versorgung des Organismus notwendige Maß ergänzt.

Bei beiden ECMO-Verfahren werden ein zuführender und ein abführender Schenkel des Schlauchsystems unterschieden. Beide Verfahren werden mittels einer Zentrifugalpumpe betrieben. Das venöse Blut wird jeweils über eine Kanüle in einer zentralen Vene (meist Vena cava inferior, perkutan über die Vena femoralis eingeführt) durch ein heparinbeschichtetes Schlauchsystem aus Polyvinylchlorid nach Extrakorporal gepumpt. Im zwischengeschalteten Membranoxygenator wird das Blut oxygeniert und decarboxyliert. Darin integriert befindet sich auch ein Wärmeaustauschsystem.

Anschließend wird das Blut bei der vv-ECMO wieder zentral in das venöse Gefäßsystem, normalerweise über eine Kanüle in der Vena cava superior (perkutan über die Vena jugularis interna eingeführt), eingebracht. Möglich ist auch die Verwendung einer sogenannten „Single needle“ – Kanüle [4]. Diese Kanüle wird stets über die rechte Vena jugularis interna eingebracht und besitzt zwei getrennte Lumina. Das Lumen des abführenden Schenkels besitzt am proximalen und distalen Bereich der Kanüle je eine Öffnung, so dass Blut aus dem Bereich der Vena cava inferior und der Vena cava superior drainiert wird. Der zuführende Schenkel mit oxygeniertem und decarboxyliertem Blut wird dann

über das zweite Lumen, das in der Mitte der Kanüle eine Öffnung hat, die auf Höhe des rechten Vorhofs positioniert wird, wieder in den venösen Kreislauf eingespeist.

Bei der va-ECMO wird das Blut über den zuführenden Schenkel möglichst zentral, über die Arteria femoralis (meist der Gegenseite) in das arterielle System eingebracht. Es entsteht hier also ein Bypass zum Lungenkreislauf, der bei isoliertem Herz- oder kombiniertem Herz-Lungen-Versagen das Herz von einem Teil des Herzminutenvolumens entlastet und somit die Pumpfunktion unterstützt. Die vv-ECMO unterscheidet sich hierin, da sie zwar pumpengetrieben ist, aber das Blut noch vor dem rechten Herzen in das venöse System zurückgeleitet wird. Indirekt kann die Pumpfunktion des Herzens allerdings auch durch eine vv-ECMO in geringerem Ausmaß verbessert werden, indem i) die Sauerstoffversorgung des Myokards durch die extrakorporale Oxygenierung des Blutes verbessert wird, ii) die damit reduzierbaren Beatmungsdrücke den venösen Rückstrom zum Herzen verbessern können und iii) die verbesserte Decarboxylierung und Oxygenierung den pulmonalarteriellen Widerstand (PAP) und damit die rechtsventrikuläre Nachlast senken kann [34, 56].

Der Membranoxygenator, der Ort an dem der Gasaustausch stattfindet, ist das zentrale Element eines ECMO-Systems. Bis zum Jahr 2005 wurden an der Klinik für Anaesthesiologie des Klinikums Großhadern Silikon-Membranoxygenatoren verwendet. Seit dem Jahr 2005 werden Polymethylpenten-Oxygenatoren (PMP-Oxygenatoren) verwendet (Maquet© PLS Set). Diese weisen deutliche Vorteile gegenüber ihren Vorgängern auf. Sie sind kleiner, haben eine höhere Gasaustauschkapazität und weisen einen geringeren Flusswiderstand auf. Durch ihre geringere Oberfläche und den niedrigeren benötigten Druck im System wird die Aktivierung von Gerinnungs- und Entzündungskaskaden durch Kontakt mit Fremdoberflächen und durch Scherkräfte auf die korpuskulären Blutbestandteile verringert [35]. Khoshbin et al. zeigten 2005, dass die Patienten mit PMP-Oxygenatoren weniger Thrombozyten- und Erythrozytenkonzentrate während der ECMO-Therapie benötigten als Patienten mit Silikon-Oxygenatoren [35].

Trotz der Heparinbeschichtung des Schlauchsystems wird heutzutage weiterhin eine Antikoagulation mit einer aPTT von etwa 50 Sekunden während der ECMO-Therapie angestrebt [10].

1.3 Stand der Forschung

Die extrakorporale Membranoxygenierung wird aufgrund der verschiedenen Eigenschaften der beiden ECMO-Systeme entweder zur Therapie des isolierten Lungenversagens oder des isolierten Herz- bzw. des kombinierten Herz-Lungenversagens eingesetzt. Verschiedene Grunderkrankungen führen zu diesen Organversagen: „klassisches“ Acute Respiratory Distress Syndrome (ARDS) verschiedener Genese, primäres Transplantatversagen nach Lungentransplantation, Überbrückung der Zeit bis zu einer Lungentransplantation („bridge to transplant“) bei irreversiblem Lungenversagen oder ein isoliertes Herz- bzw. kombiniertes Herz-Lungenversagen beispielsweise nach Myokardinfarkt oder herzchirurgischen Eingriffen. Aufgrund der unterschiedlichen Bedingungen der Diagnosegruppen und der Betreuung in verschiedenen Fachgebieten (Anästhesie, Herzchirurgie) beschränken sich die meisten Studien zum Einsatz der ECMO auf die Betrachtung einer dieser Diagnosegruppen.

Aktuell scheint sich die relative Häufigkeit der ECMO-Anwendungen immer mehr zugunsten der va-ECMO zu verschieben. Grund dafür ist vor allem die starke Zunahme der Anwendungen der va-ECMO bei der kardiopulmonalen Reanimation [28].

Bisher stellte das zahlenmäßig größte Anwendungsgebiet der ECMO beim Erwachsenen die Therapie des schweren (und mit konventioneller Therapie nicht behandelbaren) Lungenversagens nicht kardialer Genese (ARDS) dar [9].

Unter dem Begriff ARDS versteht man das akute Lungenversagen mit arterieller Hypoxämie, Dyspnoe, Tachypnoe, und diffusen inhomogenen Infiltraten im Röntgen-Thorax. Genannt sei auch das sogenannte Acute lung injury (ALI), das sich vom ARDS definitionsgemäß nur durch ein geringeres Ausmaß der Oxygenierungsstörung unterscheidet; für Patienten, die lediglich die Kriterien eines ALI erfüllen, jedoch nicht die eines ARDS, ist eine ECMO-Therapie in der Regel nicht erforderlich.

Ashbaugh et al. führten 1967 den Begriff ARDS ein und beschrieben damit erstmals die pathophysiologische Konstellation des akuten Lungenversagens, die durch eine Vielzahl von unterschiedlichen Grunderkrankungen ausgelöst werden kann [7]. Zumeist wird zwischen direkten (intrapulmonalen) Ursachen wie z.B. pulmonalen Infekten, Aspiration oder toxischer Gasinhalation und indirekten

(extrapulmonalen) Ursachen wie z.B. extrapulmonalen Infekten, Polytrauma oder Pankreatitis unterschieden.

Das ARDS bildet somit eine gleichartige pathologische Reaktion auf einen dieser verschiedenen Auslöser. Die diffuse Entzündungsreaktion des Syndroms mit Granulozytenaktivierung und massiver Ausschüttung von Entzündungsmediatoren führt zu Kapillarschädigungen und einer Steigerung der Kapillarpermeabilität in der Lunge. Dadurch entwickelt sich zunächst ein interstitielles, im weiteren Verlauf ein intraalveoläres Lungenödem. Hierdurch und durch eine induzierte Schädigung des Surfactants kommt es zu Atelektasen besonders in den basalen Lungenabschnitten, was zusätzlich zu der durch das Ödem bedingten Gasaustauschstörung ein Missverhältnis von Ventilation und Perfusion bedingt. Im weiteren Verlauf des in diesem Stadium noch potentiell reversiblen Syndroms kann es zur Aktivierung und Einwanderung von Fibroblasten und damit zu fibrotischen Umbauvorgängen des Lungenparenchyms kommen. Die Compliance der Lunge nimmt ab und es kann sich im Endstadium eine irreversible Lungenfibrose auf dem Boden des abgelaufenen ARDS entwickeln.

Die „American European Consensus Conference on ARDS“ versuchte 1994 die bis dahin differierenden Diagnosekriterien des ARDS zu vereinheitlichen und einigte sich auf die folgenden vier Kriterien, die für die Diagnose eines ARDS erfüllt sein müssen:

1. akutes Einsetzen des Lungenversagens
2. Hypoxämie in Form eines P_aO_2/F_iO_2 -Quotienten < 200 mmHg (bzw. < 300 mmHg beim ALI)
3. beidseitige Infiltrate im Röntgen-Thorax
4. Abwesenheit eines klinischen Beweises einer Linksherzinsuffizienz (z.B. Pulmonal arterieller Verschlussdruck (PCWP) < 18 mmHg) [11]

Die Inzidenz des akuten Lungenversagens variiert in veröffentlichten Studien relativ stark mit genannten Werten von 1,5 / 100 000 Einwohner pro Jahr für das schwere ARDS mit einem Horowitzindex < 110 mmHg bis zu 88,6 / 100 000 Einwohner für das ALI [52]. Auf Intensivstationen ist das Auftreten eines ARDS oder ALI ein relativ häufig beobachteter Verlauf verschiedener kritischer Erkrankungsbilder. In den auf 78 europäischen Intensivstationen über 2 Monate gesammelten Daten der ALIVE-Studie wurde das Auftreten eines ALI bei circa

7% aller Intensivpatienten [16] dokumentiert. Insgesamt legen neuere Studien nahe, dass die Inzidenz sowohl des ALI als auch des schweren ARDS in früheren Studien eher unterschätzt wurde [53].

Genaue Zahlen zur Häufigkeit der ECMO-Anwendungen sind noch schwieriger ermittelbar, da es kein zentrales Register gibt, das alle ECMO-Anwendungen erfasst. Grundsätzlich scheint die Zahl weltweit zuzunehmen[45], auch aufgrund der immer geringer werdenden Komplikationsraten mit modernen ECMO-Systemen und - zumindest vorsichtig - positiven Studienergebnissen der letzten Jahre [8, 33, 48], sowie neuen Indikationen wie dem Einsatz bei der kardiopulmonalen Reanimation [28].

Zur Therapie des akuten Lungenversagens Neugeborener hat sich die ECMO als wirksames Verfahren bei Versagen der konventionellen Therapieoptionen etabliert [5]. Die Anwendung beim Lungenversagen des Erwachsenen ist hingegen nach wie vor umstritten. Die meisten neueren Studien legen einen Nutzen der ECMO bei schwerem Lungen- oder Herz-Lungenversagen nahe, allerdings fehlen kontrolliert randomisierte Studien, die einen Überlebensvorteil der ECMO gegenüber konventioneller Therapie beweisen könnten. Dies liegt auch daran, dass eine prospektive Untersuchung der ECMO als lebensrettende Maßnahme bei schwersten Erkrankungsbildern ethisch und organisatorisch äußerst schwierig ist und es daher wie oben erwähnt nur wenige solche Studien gibt [48]. Daher stammt der Großteil der verfügbaren Daten aus retrospektiven unkontrollierten Studien [9, 15, 30, 37].

Bisher wurden drei kontrolliert randomisierte Studien zur ECMO beim Lungenversagen des Erwachsenen durchgeführt [40, 48, 60]. Keine konnte einen sicheren Beweis der Überlegenheit der ECMO gegenüber konventioneller Respiratortherapie liefern. Allerdings waren die zwei älteren Studien hinsichtlich der verwendeten Systeme und Behandlungsprotokolle nicht mit aktuellen ECMO-Anwendungen vergleichbar [40, 60]. Die ECMO-Anwendungen in der CESAR-Studie aus dem Jahr 2009 wurden mit modernen Behandlungsprotokollen und ECMO-Systemen durchgeführt. Die Studie gab gewissen Grund zu der Annahme, dass ein Überlebensvorteil durch ECMO-Therapie oder aber durch die Behandlung in einem ECMO-Zentrum bestehen könnte. Es zeigte sich ein signifikanter Überlebensvorteil für die in ein ECMO-Zentrum randomisierten

Patienten gegenüber den zur konventionellen Respiratortherapie außerhalb des ECMO-Zentrums randomisierten Patienten. Allerdings gelang der Beweis eines Überlebensvorteils nicht für die am Ende tatsächlich mittels ECMO behandelten Patienten gegenüber den nicht mittels ECMO behandelten Patienten [48].

Insgesamt finden sich in Studien zur ECMO als Therapie des schweren ARDS Überlebensraten zwischen 33 und 66 Prozent [9, 15, 30, 40, 47, 48]. Unterschiede in Studienpopulation, Einschlusskriterien und Endpunkten sowie das Fehlen einer einheitlichen Definition für die Behandlungsindikation zur ECMO („therapieresistenter schweres ARDS“) machen die Vergleichbarkeit dieser Studienergebnisse schwierig und können als Ursache für die Varianz dieser Zahlen gesehen werden. Aus diesem Grund wird die Forderung nach weiteren Studien zur besseren Beurteilung der Effektivität der extrakorporalen Membranoxygenierung und um Erkenntnisse über die tatsächliche Anzahl aktueller ECMO-Anwendungen zu gewinnen, immer wieder geäußert [3, 15].

1.4 Ziel der Arbeit

Die vorliegende Arbeit hat zur Zielsetzung, die Daten der ECMO-Patienten der anaesthesiologischen Intensivstation des Klinikums der LMU am Standort Großhadern aus den Jahren 2005 - 2009 statistisch zu analysieren. Dabei soll das an der Klinik für Anaesthesiologie mittels ECMO behandelte Patientenkollektiv genau beschrieben und Subgruppen hinsichtlich der Überlebensrate bis zur Entlassung von der Intensivstation als primärem Outcomeparameter untersucht werden. Außerdem sollen verschiedene Einfluss- und Prognosefaktoren hinsichtlich ihrer Auswirkung auf die Überlebensrate überprüft werden. Ziel ist es dann, die Ergebnisse mit bisher international publizierten Daten im Sinne einer Qualitätskontrolle zu vergleichen und kritisch zu diskutieren.

2 Material und Methoden

2.1 Datenerhebung

In die Analyse eingeschlossen wurden alle Patienten, die in den Jahren 2005 bis 2009 an der Klinik für Anaesthesiologie der Ludwig-Maximilians-Universität, Standort Großhadern, mittels pumpengetriebener ECMO behandelt worden waren.

Die Patienten wurden retrospektiv aus einer klinikinternen Datenbank, in der die durchgeführten Patientenprozeduren dokumentiert sind, ermittelt. Daraus wurde eine Liste in Frage kommender Patienten generiert.

Als Datenquellen dienten:

1. Patientenakten
2. im klinikinternen Computersystem abgelegte Arztbriefe
3. das klinikinterne elektronische Befundsystem LAMP
4. das klinikinterne elektronische Befundsystem der Klinischen Chemie

Mittels eines in Microsoft® Excel 2003 angelegten Datenregisters wurden die Daten anonymisiert und verschlüsselt dokumentiert.

Von Seiten der Ethikkommission des Klinikums der LMU bestanden keine Bedenken hinsichtlich der Durchführung der retrospektiven Datenanalyse. Auf eine schriftliche Einwilligung der Patienten oder Angehöriger konnte gemäß dem Votum der Ethikkommission verzichtet werden.

2.2 Beobachtungszeitraum

Der Beobachtungszeitraum umfasste retrospektiv den Aufenthalt der Patienten auf der anaesthesiologischen Intensivstation des Klinikums der LMU, Standort Großhadern. Über den intensivstationären Aufenthalt hinaus wurden keine Daten erfasst.

2.3 Zeitpunkte der Datenerhebung

Zu folgenden Zeitpunkten während des Intensivaufenthaltes wurden Daten erfasst:

- Aufnahmetag auf die anaesthesiologische Intensivstation des Klinikums der LMU („Tag Aufnahme“)

- Tag des Beginns der ECMO-Therapie („vor ECMO“)
- 4 Stunden nach Beginn der ECMO-Therapie („4h nach ECMO“)
- Tag 1 nach Beginn der ECMO-Therapie („Tag 1“)
- Tag 2 nach Beginn der ECMO-Therapie („Tag 2“)
- Tag 4 nach Beginn der ECMO-Therapie („Tag 4“)
- Tag 7 nach Beginn der ECMO-Therapie („Tag 7“)
- Tag 14 nach Beginn der ECMO-Therapie („Tag 14“)
- Tag 28 nach Beginn der ECMO-Therapie („Tag 28“)
- Tag des Endes der ECMO-Therapie („Tag ECMO-Ende“)
- Tag nach Ende der ECMO-Therapie („Tag nach ECMO-Ende“)
- Tag der Entlassung von der anaesthesiologischen Intensivstation / Todestag („Tag Entlassung / Tod“)

Für die Patienten, bei denen die ECMO-Anlage bereits extern erfolgte, konnten die Daten des Zeitpunkts „vor ECMO“ nicht vollständig erfasst werden. Aus Intensivtransportprotokollen und Arztbriefen konnten lediglich einzelne Daten ermittelt werden. Für zwei Patienten, die mehrere Tage mittels ECMO behandelt worden waren, bevor sie ins Klinikum der LMU verlegt wurden, fehlen die Zeitpunkte „vor ECMO“ sowie „4h nach ECMO“ komplett. Die restlichen Zeitpunkte wurden zur besseren Vergleichbarkeit bei diesen Patienten auf den Beginn der ECMO-Therapie im Klinikum der LMU bezogen, so dass ab „Tag 1“ Werte dokumentiert sind.

2.4 Erhobene Parameter

Wenn im Folgenden nicht weiter spezifiziert, sind die klinisch „schlechtesten“ Parameter am jeweiligen Beobachtungstag dokumentiert. Dabei dienten die Kriterien der im Anschluss berechneten Bewertungssysteme für Intensivpatienten LIS, SOFA-Score, SAPS-II und APACHE II [36, 38, 42, 57] als Orientierung (siehe 2.5).

2.4.1 Biometrische und demographische Daten

Für jeden Patienten wurden folgende Daten erfasst:

- Biometrische Daten: Geschlecht, Alter, Größe, Gewicht

- Vorerkrankungen: Koronare Herzkrankheit (KHK), Herzinsuffizienz, Arterielle Hypertonie, Chronisch obstruktive Lungenkrankheit (COPD), infektexazerbierte COPD, Asthma bronchiale, Lungenfibrose, pulmonale Hypertonie, Cystische Fibrose, Adipositas, Untergewicht, Diabetes mellitus, Leberinsuffizienz, Niereninsuffizienz, Nikotinabusus, Alkoholabusus, Drogenabusus, Immunsuppression, Malignom.
- Einweisungsdiagnose
- Aufnahmetag auf der anaesthesiologischen Intensivstation des Klinikums der LMU
- Zeitpunkt der Intubation
- Indikation der ECMO-Therapie
- Zeitraum der ECMO-Therapie
- Zeitpunkt der Entlassung von der anaesthesiologischen Intensivstation beziehungsweise Zeitpunkt des Todes
- Todesursache
- Antikoagulantien: unfraktioniertes Heparin, Argatroban
- Additive Antikoagulantien / Antithrombotika
- Mittlerer aPTT-Wert während ECMO-Therapie
- Pulmonal vasodilatierende Medikamente per inhalationem: NO, Ilomedin
- Intermittierende Bauchlagerungen
- Nierenersatzverfahren (kontinuierlich und intermittierend)
- Extrakorporales Leberersatzverfahren mittels Molecular Adsorbents Recirculating System (MARS)

Die angestrebten Werte der aPTT bei den ECMO-Anwendungen auf der anaesthesiologischen Intensivstation des Klinikums Großhadern liegen in der Regel zwischen 40 und 50 Sekunden.

Die Vorerkrankungen „Adipositas“ und „Untergewicht“ wurden indirekt aus den dokumentierten Angaben zu Größe und Gewicht ermittelt; ab einem berechneten Body-mass-Index (BMI) > 30 wurde „Adipositas“ als Vorerkrankung dokumentiert, unter einem BMI von 18,5 „Untergewicht“. Die anderen Vorerkrankungen wurden aus Arztbriefen und Patientenakten entnommen.

Außerdem wurden beatmungsassoziierte Komplikationen (Barotraumata: Als Barotrauma gilt das Auftreten eines Pneumothorax, eines Haut- oder eines Mediastinalemphysems während des Aufenthalts auf der anaesthesiologischen

Intensivstation) und ECMO-assozierte Komplikationen (Beinischämie, Hirnblutung, Blutung aus der Kanülierungsstelle, Hämatom an der Kanülierungsstelle, Kanülenlendislokation, Luftübertritt, Abknicken der Kanüle) erfasst.

2.4.2 Fortlaufend dokumentierte Parameter

Folgende Parameter wurden zu den Beobachtungszeitpunkten „Tag Aufnahme“, „vor ECMO“, „Tag 1“, „Tag 2“, „Tag 4“, „Tag 7“, „Tag 14“, Tag 28“, „Tag ECMO-Ende“, „Tag nach ECMO-Ende“, „Tag Entlassung / Tod“ erfasst:

Laborparameter:

Leberfunktion: Bilirubin gesamt

Entzündungswerte: C-reaktives Protein (CRP), Interleukin 6 (IL-6), Procalcitonin, Leukozyten

Hämatologie: Thrombozyten, Hämoglobin (Hb)

Nierenfunktion: Kreatinin

Zusätzlich am „Tag Aufnahme“: Elektrolyte (Natrium, Kalium), Harnstoff

Klinische Parameter:

Temperatur, Herzfrequenz, Blutdruck (systolisch, diastolisch, Mitteldruck), maximale Katecholamindosis >1h (Epinephrin, Norepinephrin, Vasopressin), 24h-Urinsammelmenge, Nierenersatztherapie, Anzahl der verschatteten Quadranten im Thorax-Röntgenbild.

Beatmungs- und ECMO-Parameter:

Beatmungsmodus, inspiratorische Sauerstoffkonzentration (F_iO_2), positiv endexspiratorischer Druck (PEEP), inspiratorischer Spitzendruck (P_{insp}), inspiratorischer Mitteldruck (P_{mean}), Atemfrequenz, Atemminutenvolumen, exspiratorisches Tidalvolumen (Vt_{exp}), exspiratorisches Tidalvolumen pro kg Ideales Körpergewicht (IKG) (Vt_{exp}/IKG) ECMO-Blutfluss, ECMO-Gasfluss, arterielle Blutgasanalyse (pH-Wert, arterieller Kohlendioxidpartialdruck (P_aCO_2), arterieller Sauerstoffpartialdruck (P_aO_2), Hämoglobinwert (Hb), Sauerstoffsättigung, Bikarbonat (HCO_3^-), Base excess (BE)).

Für die Berechnung des Idealen Körpergewichts verwendeten wir die 1974 von Devine eingeführten gängigen Formeln:

- Frauen: $45 + 0.91 * (\text{Größe[cm]} - 152.4)$ [kg]
- Männer: $50 + 0.91 * (\text{Größe[cm]} - 152.4)$ [kg] [\[46\]](#)

Zum Zeitpunkt „4h nach ECMO“ wurde eine reduzierte Anzahl von Parametern bestimmt:

Klinische Parameter:

Temperatur, Herzfrequenz, Blutdruck (systolisch, diastolisch, Mitteldruck), maximale Katecholamindosierung >1h (Epinephrin, Norepinephrin, Vasopressin).

Beatmungs- und ECMO-Parameter:

Beatmungsmodus, F_iO_2 , PEEP, P_{insp} , P_{mean} , Atemfrequenz, Atemminutenvolumen, $V_{t\text{exp}}$, ECMO-Blutfluss, ECMO-Gasfluss, arterielle Blutgasanalyse (pH-Wert, P_aCO_2 , P_aO_2 , Hb, Sauerstoffsättigung, HCO_3^- , BE).

Die Beatmungs- und Blutgaswerte am jeweiligen Beobachtungszeitpunkt wurden erhoben, indem der niedrigste P_aO_2/F_iO_2 -Wert in der Blutgasanalyse mit den dazu korrespondierenden Blutgas- und Beatmungsparametern ausgewählt wurde.

2.5 Scoring Systeme

2.5.1 New Simplified Acute Physiology Score

Der New Simplified Acute Physiology Score (SAPS-II) ist ein prädiktives Bewertungssystem für Intensivpatienten zur Abschätzung der Letalität [\[38\]](#). Folgende Parameter gehen unterschiedlich gewichtet in die Berechnung ein:

Alter, Art der Einweisung, Vorerkrankungen, Glasgow Coma Scale - Wert (GCS-Wert), Herzfrequenz, Systolischer Blutdruck, Temperatur, P_aO_2/F_iO_2 bei invasiver Beatmung, 24h-Urinausscheidung, Harnstoff im Serum, Leukozyten, Kalium, Natrium, Bikarbonat, Bilirubin.

Erfasst wird jeweils der schlechteste Wert innerhalb der ersten 24 Stunden des Aufenthaltes auf der Intensivstation. Insgesamt ergibt sich somit ein Punktwert zwischen 0 und 163, wobei die Höhe des Wertes mit der Erkrankungsschwere korreliert.

Beim Parameter „ P_aO_2/F_iO_2 -Wert“ wurde bei allen Patienten, die am Aufnahmetag an die ECMO genommen wurden, als schlechtester Wert <100 mmHg angenommen, selbst wenn keine Blutgasanalyse von der Zeit vor ECMO vorlag, welche diese schlechte Oxygenierungssituation bewiesen hätte (entweder weil die ECMO-Anlage extern erfolgte oder die Patienten die ECMO intraoperativ im Anschluss an eine Transplantation erhalten hatten).

Der GCS-Wert wurde bei der Berechnung des SAPS-II nicht berücksichtigt. Da alle Patienten am Aufnahmetag maschinell beatmet und analgosediert waren, konnte keine ausreichend sichere Aussage über den tatsächlichen GCS-Wert gemacht werden. Somit waren SAPS-II-Werte zwischen 0 und 137 erreichbar.

Waren einzelne Werte oder Informationen bei der retrospektiven Datensammlung nicht ermittelbar, wurde für diesen Parameter der bestmögliche Wert, also null Punkte, angenommen.

Berechnet wurde der SAPS-II für den Aufnahmetag auf die anaesthesiologische Intensivstation („Tag Aufnahme“).

2.5.2 Lung Injury Score

Der Lung Injury Score (LIS, oder auch Murray-Score) [42] ist ein Bewertungssystem zur Beurteilung der Schwere einer akuten Lungenschädigung. Der Score berechnet sich aus dem Mittelwert von 4 Parametern:

- Anzahl verschatteter Quadranten im Röntgen-Thorax
- P_aO_2/F_iO_2 bei $F_iO_2=1,0$
- PEEP
- Dynamische Compliance

Es können je Parameter zwischen 0 und 4 Punkte erzielt werden, so dass der höchste - und somit schlechteste - Wert des Scores „4“ beträgt. Beim Fehlen eines oder zweier Parameter wurde der Score analog als Mittelwert der 3 beziehungsweise 2 verfügbaren Parameter berechnet. Bei lediglich einem oder keinem dokumentierten Parameter entfiel die Berechnung des Scores.

Berechnet wurde der LIS für jeden der angegebenen Beobachtungstage außer dem Zeitpunkt „4h nach ECMO“.

2.5.3 Sequential Organ Failure Assessment Score

Der Sequential Organ Failure Assessment Score (SOFA-Score) ist ein Bewertungssystem, das einen Überblick über das Ausmaß der Erkrankung eines Intensivpatienten gibt, indem es den Zustand der wichtigsten Organsysteme erfassst und verschieden gewichtet zu einem Score zusammenfasst. Somit lässt sich der Schweregrad und der Verlauf von Organdysfunktionen und -versagen quantitativ beschreiben [57].

Erfasst werden im Einzelnen folgende Parameter:

P_aO_2/F_iO_2 , Thrombozytenzahl, GCS-Wert, maximale Katecholamindosis > 1 h [$\mu\text{g}/(\text{kg Körpergewicht} \cdot \text{min})$], Bilirubin gesamt, Kreatinin im Serum (bzw. 24h-Urinsammelmenge).

Für jeden dieser 6 Parameter werden zwischen 0 und 4 Punkte vergeben, so dass maximal 24 Punkte als schlechtest möglicher Wert erreichbar sind.

Wie bei der Berechnung des SAPS-II-Scores wurde der GCS-Wert für die Berechnung des SOFA-Scores in dieser Analyse nicht berücksichtigt, sodass maximal 20 Punkte erreichbar waren. Bei Fehlen eines oder mehrerer Werte wurde der bestmögliche Wert, also 0 Punkte, vergeben.

Berechnet wurde der SOFA-Score analog zum LIS für jeden Beobachtungstag außer dem Zeitpunkt „4h nach ECMO“.

2.5.4 Acute Physiology and Chronic Health Evaluation II – Score

Der Acute Physiology and Chronic Health Evaluation II – Score (APACHE II) ist ein weiteres Bewertungssystem zur Einschätzung der Erkrankungsschwere eines Intensivpatienten. Er wird innerhalb 24 Stunden nach Aufnahme eines Patienten auf die Intensivstation berechnet [36]. Erfasst werden insgesamt 12 Parameter:

Körpertemperatur, Mittlerer arterieller Blutdruck (MAD), Herzfrequenz, Atemfrequenz, Oxygenierungsindex (P_aO_2/F_iO_2), Arterieller pH-Wert, Natrium im Serum, Kalium im Serum, Kreatinin im Serum, Hämatokrit, Leukozytenzahl, Glasgow Coma Scale (GCS).

Insgesamt sind Werte zwischen 0 und 71 Punkten möglich, wobei eine höhere Punktzahl für ein größeres Erkrankungsausmaß spricht.

War der MAD nicht notiert, sondern lediglich systolischer (RR_{syst}) und diastolischer Wert (RR_{diast}), wurde er anhand der Formel

„MAD = RR_{diast} + 1/3 (RR_{syst} - RR_{diast})“

berechnet.

Parallel zu den oben genannten Scores wurde der GCS-Wert nicht zur Berechnung des APACHE II einbezogen, so dass lediglich Werte zwischen 0 und 59 Punkten möglich waren.

Berechnet wurde der APACHE II bei jedem Patienten für den Zeitpunkt „Tag Aufnahme“.

2.6 Indikation zur ECMO-Therapie

In der vorliegenden Studie wurden vier mögliche Indikationen zur ECMO-Therapie unterschieden.

1. „rescue“: Damit wird die Notfallsituation einer Hypoxämie bezeichnet, bei der die Beatmungsdrücke noch innerhalb der Empfehlungen lagen, beziehungsweise eine Steigerung keine Verbesserung der Oxygenierung brachte; hierzu wurden auch alle Patienten im primären Transplantatversagen nach Lungentransplantation gezählt.

2. „protektive Beatmung“: bei erniedrigtem aber noch suffizientem P_aO₂-Wert <100mmHg (trotz F_iO₂ von 1,0) und im Vergleich zu den üblichen Empfehlungen (Tidalvolumen < 4-6ml/kg IKG, P_{max} < 32 mbar) [2] zu hohen und somit lungenschädlichen Beatmungsdrücken und Tidalvolumina.

3. „bridge to transplant“: bei irreversiblem Lungenschaden und Ziel der Überbrückung der Zeit bis zur Lungentransplantation.

4. „Herzversagen“: Patienten, die aufgrund eines isolierten Herz- oder eines kombinierten Herz-Lungenversagens mittels va-ECMO behandelt wurden (ohne die Patienten, die mittels va-ECMO im primären Transplantatversagen behandelt wurden).

2.7 Sepsis / Septischer Schock

Am Tag der Aufnahme auf die anaesthesiologische Intensivstation wurde bestimmt, ob die Patienten die Kriterien einer Sepsis und eines Septischen Schocks gemäß der ACCP/SCMM Konsensus-Konferenz (American College of

Chest Physicians/ Society of Critical Care Medicine) [14] erfüllten. Für die Diagnose einer Sepsis müssen demnach erfüllt sein:

- Mikrobiologischer oder klinischer Nachweis einer Infektion
- + 2 der folgenden 4 Kriterien:
 - Körpertemperatur $> 38^{\circ}\text{C}$ oder $< 36^{\circ}\text{C}$
 - Tachykardie (Herzfrequenz $> 90/\text{min}$)
 - Tachypnoe (Atemfrequenz $> 20/\text{min}$) oder Hyperventilation ($\text{P}_{\text{a}}\text{CO}_2 < 33\text{mmHg}$) oder Intubation und kontrollierte Beatmung
 - Leukozyten $> 12.000/\text{mm}^3$ oder $< 4.000/\text{mm}^3$ oder $> 10\%$ unreife neutrophile Granulozyten im Differentialblutbild

Die Diagnose des Septischen Schocks kann gestellt werden bei Erfüllung der Sepsiskriterien und bei Vorliegen einer zusätzlichen arteriellen Hypotension (Systolischer Blutdruck $< 90\text{mmHg}$ oder mittlerer Blutdruck $< 70 \text{ mmHg}$) über mindestens 1 Stunde bei ausreichender Flüssigkeitssubstitution. Eine Katecholaminpflichtigkeit über einen Zeitraum von mehr als einer Stunde wurde ebenfalls als arterielle Hypotension gewertet. Das Kriterium der Körpertemperatur galt an allen Beobachtungstagen während der ECMO als erfüllt, da aufgrund des im ECMO-Systems vorhandenen Wärmeaustauschsystems Abweichungen der Körpertemperatur vom Normalwert während der ECMO-Therapie ausgeglichen werden und somit nicht sicher zwischen einer tatsächlichen Normothermie und einer durch das Wärmeaustauschsystem korrigierten Hyper- oder Hypothermie unterschieden werden kann.

2.8 Statistische Verfahren

Das ECMO-Register wurde in Microsoft® Office Excel 2003 für Windows angelegt. Die statistischen Analysen der Arbeit wurden entweder mit Microsoft® Office Excel 2003 oder mit dem frei zugänglichen Statistikprogramm R (Version 2.12.2) vorgenommen [55].

Alle Daten wurden mittels des Shapiro-Wilk-Tests auf Normalverteilung geprüft. Annähernd normalverteilte Daten wurden als Mittelwert \pm Standardabweichung dargestellt.

Nicht normal verteilte Daten wurden als Median [25. Perzentile; 75. Perzentile] dargestellt.

Sämtliche Entscheidungen der statistischen Testverfahren basierten auf einem Signifikanzniveau von $\alpha = 0,05$.

Bei Mehrfachtestungen eines Datensatzes wurde die Bonferronikorrektur zur Anpassung des Signifikanzniveaus angewandt.

Zur Anwendung kamen folgende statistische Verfahren:

Shapiro-Wilk-Test

Das gesamte Datenmaterial wurde auf das Merkmal der Normalverteilung getestet. Dazu wurde der Shapiro-Wilk-Test auf dem Signifikanzniveau von $\alpha = 0,05$ verwendet. Die meisten Daten der Stichprobe erfüllten die Bedingung der Normalverteilung nicht, sodass im Folgenden meist nicht parametrische Tests verwendet wurden.

t-Test

Der t-Test testet anhand der Mittelwerte zweier normal verteilter Stichproben, ob die Mittelwerte der Grundgesamtheiten gleich sind.

Wilcoxon-Rangsummentest

Der Wilcoxon-Rangsummentest ist ein nicht parametrischer Test für unverbundene Stichproben. Er prüft, ob zwei Stichproben aus derselben Grundgesamtheit stammen, indem er nicht die Mittelwerte sondern die Rangplätze, die durch Bildung von Rangreihen aller Messwerte gebildet werden, vergleicht.

Wilcoxon-Vorzeichen-Rang-Test

Dieser nicht parametrische Test wurde zur Untersuchung zweier verbundener Stichproben verwendet.

Chi-Quadrat-Test (χ^2 -Test, χ^2)

Man testet mit ihm auf die Unabhängigkeit eines dichotomen Merkmals bei unverbundenen Stichproben.

Exakter Test nach Fisher

Dieser Test ähnelt dem Chi-Quadrat-Test, ist aber auch für kleine Stichprobenumfänge ($n < 5$) geeignet.

3 Ergebnisse

3.1 Deskriptive Datenanalyse

3.1.1 Patientenkollektiv

Insgesamt waren 79 Patienten dokumentiert, die zwischen 2005 und 2009 mittels pumpengetriebener ECMO behandelt worden waren. Eine Patientin erhielt die ECMO-Therapie nach Herztransplantation im primären Transplantatversagen intraoperativ und verstarb unmittelbar nach ECMO-Anlage, noch bevor sie auf die Intensivstation verlegt werden konnte; da somit keine verwertbaren Daten verfügbar waren, wurde sie von der Analyse ausgeschlossen.

78 Patienten konnten in die Analyse eingeschlossen werden. Von 6 Patienten konnten keine stationären Akten aufgefunden werden, so dass diese Patienten teilweise von den statistischen Analysen ausgeschlossen werden mussten. Lediglich einige Laborwerte und Beatmungswerte, sowie die Eckdaten zu Aufenthalt, Behandlungsdauer und Überleben konnten aus Arztbriefen und der elektronischen Datenbank der Klinik ermittelt werden.

Die folgende Tabelle zeigt die Anzahl der insgesamt 78 dokumentierten Patienten zu den Beobachtungszeitpunkten:

Tab.1: Anzahl der dokumentierten Patienten zu den Beobachtungszeitpunkten

Zeitpunkt	Anzahl
Tag Aufnahme	78
Vor ECMO	76
4h nach ECMO	76
Tag 1	76
Tag 2	67
Tag 4	62
Tag 7	44
Tag 14	21
Tag 28	11
Tag ECMO-Ende	37
Tag nach ECMO-Ende	37
Tag Entlassung / Tod	78

ECMO, Extrakorporale Membranoxygenierung

Die Differenz zur Gesamtzahl von 78 an den meisten Beobachtungstagen erklärt sich dadurch, dass zum jeweiligen Zeitpunkt die ECMO-Therapie bereits beendet oder die Patienten verstorben waren, so dass diese Zeitpunkte nicht erreicht wurden.

Die 78 Patienten teilten sich auf die Kalenderjahre 2005 bis 2009 wie folgt auf:

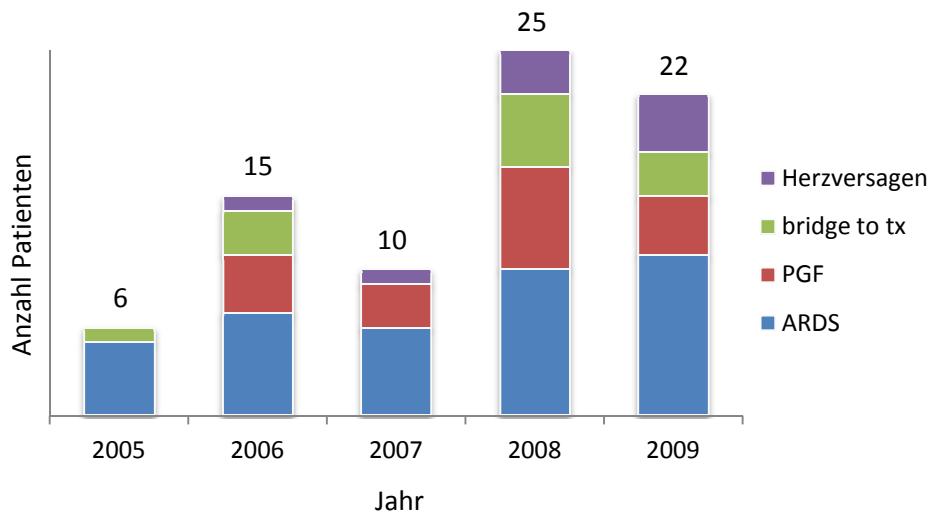


Abb.3: Anzahl der ECMO-Patienten in den untersuchten Kalenderjahren; ECMO, Extrakorporale Membranoxygenierung; bridge to tx, bridge to transplant; PGF, Primary Graft Failure (Primäres Transplantatversagen nach Lungentransplantation); ARDS, Acute Respiratory Distress Syndrome;

Das Patientenkollektiv (n=78) setzte sich aus 29 Frauen (37,2%) und 49 Männern (62,8%) zusammen. Bei einem mittleren Alter von $46,2 \pm 14,1$ Jahren mit dem Minimum von 12 und dem Maximum von 71 Jahren sah die Altersverteilung der Patienten wie folgt aus:

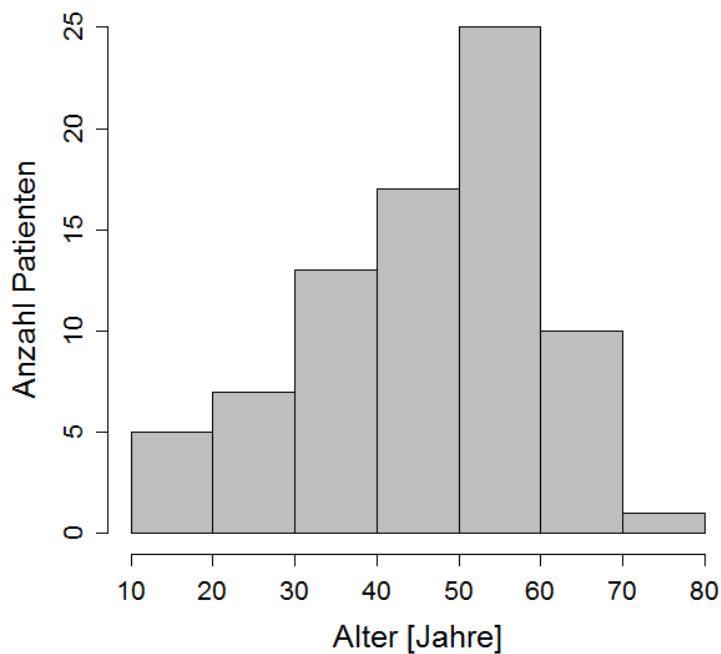


Abb.4: Histogramm der Altersverteilung der Patienten; n = 78

3.1.2 Behandlungsdiagnosen

Die Behandlungsdiagnosen der beobachteten Patienten wurden vier Gruppen zugeordnet.

Die größte Gruppe von 39 Patienten (50%) präsentierte sich mit der Diagnose „ARDS“; davon hatten 36 (92,3%) die Diagnose „Pneumonie“ (davon wiederum 4 „Aspirationspneumonie“). Die restlichen 3 ARDS-Patienten wiesen verschiedene andere Diagnosen auf: Polytrauma (n=1), Inhalationstrauma (n=1), M. Wegener (n=1).

18 Patienten (23,1%) wurden mit der Diagnose „**Primäres Transplantatversagen**“ behandelt. Diese Patienten befanden sich im Anschluss an eine Lungentransplantation („post LuTx“).

9 Patienten (11,5 %) wurden mit der Diagnose „**Herzversagen**“ behandelt.

12 Patienten (15,4 %) wurden der Gruppe „**bridge to transplant**“ zugeordnet, da bei diesen Patienten im Verlauf ihres Aufenthaltes die Indikation zur Lungentransplantation gestellt wurde. Bei 5 Patienten war dies bereits bei Aufnahme der Fall, bei 7 Patienten wurde diese Indikation im Verlauf der Behandlung gestellt. Da die Daten retrospektiv ausgewertet wurden, wurden alle

diese Patienten der Gruppe „bridge to transplant“ zugeordnet, da aufgrund der Irreversibilität des Lungenversagens die Zuordnung zu dieser Gruppe für das Outcome am wichtigsten erscheint.

Nach dem gleichen Prinzip wurde bei anderen Patienten verfahren, die mehrere der oben genannten Diagnosen aufwiesen. Sie wurden der für das Outcome relevantesten Diagnose zugeordnet. Das bedeutet, die Rangordnung bei Mehrfachnennungen bestand in:

1. „bridge to transplant“
2. „Herzversagen“
3. „Primäres Transplantatversagen“
4. „ARDS“

Besonders die Patienten im Primären Transplantatversagen erfüllten oft formal die bei 1.3 genannten Kriterien eines ARDS, wurden in der Analyse aufgrund der einheitlichen Entität des Lungenversagens aber als eigene Gruppe analysiert.

Tab.2: Übersicht Subgruppen Behandlungsdiagnose

	ARDS	Primäres Tx- versagen	Herzversagen	Bridge to transplant
Anzahl	39	18	9	12
Alter [Jahre]	46±13,4	53±10,8	55,3±7,5	30,2±11,2
SAPS II	41,5±10,9	40,2±7,4	52±15,1	31±7,3
APACHE II	20,9±6	22,4±5,5	22,6±5,6	18,2±5,8
m / w	26 / 13	10 / 8	7 / 2	6 / 6
Überleben: n [%]	16 [41]	8 [44,5]	2 [22,3]	3 [25]

ARDS, Acute respiratory distress syndrome; Primäres Tx-Versagen, Primäres Transplantatversagen; SAPS II, New Simplified Acute Physiology Score; APACHE II, Acute Physiology And Chronic Health Evaluation; m / w, männlich / weiblich

3.1.3 Vorerkrankungen

Die folgende Abbildung gibt einen Überblick über die dokumentierten Vorerkrankungen des Patientenkollektivs:

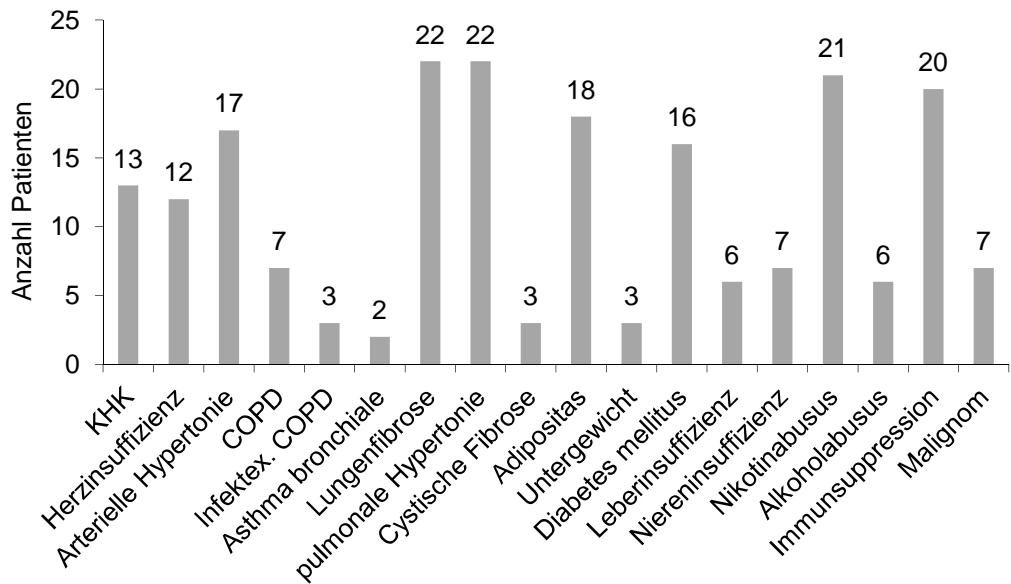


Abb.5: Häufigkeit der dokumentierten Vorerkrankungen; Gesamtzahl der Patienten: n = 78; KHK, Koronare Herzkrankheit; COPD, Chronic obstructive pulmonary disease (Chronisch obstruktive Lungenerkrankung); Infektex. COPD, Infektexazerbierte COPD

3.1.4 Sepsis / Septischer Schock bei Aufnahme

Am Aufnahmetag erfüllten 67 Patienten (85,9%) die Kriterien einer Sepsis und 65 Patienten (83,3%) die Kriterien eines Septischen Schocks. Von 5 der 6 Patienten ohne auffindbare Patientenakten waren zur Beurteilung zu wenige Daten verfügbar.

3.1.5 Dauer des Intensivaufenthaltes und der ECMO-Therapie

Die Behandlungsdauer auf der anaesthesiologischen Intensivstation variierte zwischen 1 und 135 Tagen, bei einem Median von 23 [8; 49,5] Tagen.

Die Dauer der ECMO-Therapie variierte zwischen 1 und 132 Tagen und betrug im Median 9 [5; 15] Tage.

Die Patienten, die entlassen werden konnten, hatten eine Verweildauer von 42 [31; 57] Tagen auf der anaesthesiologischen Intensivstation (Min.: 18; Max.: 128 d) und wurden 9 [6; 15] Tage mittels ECMO behandelt (Min.: 2; Max.: 75 d).

Die verstorbenen Patienten hatten eine Verweildauer von 10 [5; 28] Tagen (Min.: 1; Max.: 135 d) auf der anaesthesiologischen Intensivstation und wurden 8 [5; 16] Tage mittels ECMO behandelt (Min.: 1; Max.: 132 d).

3.1.6 Indikation zur ECMO

Im Beobachtungszeitraum wurden 27 Patienten (34,6%) zur „protektiven Beatmung“ mittels ECMO behandelt, bei 28 Patienten (35,9%) war die ECMO eine „rescue“-Therapie, 9 Patienten (11,5%) wurden mit der Indikation „Herzversagen“ und insgesamt 12 Patienten (15,4%) mit der Indikation „bridge to transplant“ behandelt.

Von 2 Patienten (2,5%) konnte aufgrund fehlender Patientenakten die primäre Indikation nicht sicher ermittelt werden.

3.1.7 ECMO-Anlage intern/extern

Von den 78 untersuchten Patienten wurde bei 60 (76,9 %) die ECMO-Therapie im Klinikum der LMU begonnen, 16 Patienten (20,5%) wurden bereits in externen Krankenhäusern vom Team der Anaesthesiologie des Klinikums der LMU mittels ECMO versorgt und anschließend unter laufender Therapie ins Klinikum der LMU verlegt (7 mittels Intensivtransporthubschrauber (ITH), 9 mittels Intensivtransportwagen (ITW)). Zwei weitere Patienten waren schon mehrere Tage in einem externen Krankenhaus mittels ECMO behandelt worden und wurden dann zur weiteren Therapie mittels ITH ins Klinikum der LMU verlegt.

3.1.8 va/vv-ECMO

Mit einer vv-ECMO wurden primär 62 Patienten (79,5%) versorgt; bei 2 davon wurde im Verlauf auf eine va-ECMO gewechselt.

Die va-ECMO kam primär bei 16 Patienten (20,5%) zum Einsatz; bei 6 davon wurde im Verlauf auf eine vv-ECMO gewechselt.

Insgesamt kam die vv-ECMO somit bei 68 Patienten (87,2%) zum Einsatz, die va-ECMO bei 18 Patienten (23,1%).

Für die folgenden Analysen werden die Patienten, bei denen die Therapie von vv-ECMO auf va-ECMO umgestellt wurde, zu den va-ECMO Patienten gezählt und umgekehrt. Somit ergeben sich 66 Patienten (84,6%) mit vv-ECMO und 12 (15,4%) mit va-ECMO in unserem Patientenkollektiv.

3.1.9 Beatmungsdauer vor ECMO

Die Beatmungszeit vor ECMO betrug 1 [0; 6,75] Tag (Min.: 0; Max.: 54 Tage).

Im Patientenkollektiv waren 59 Patienten (75,6%) bei der ECMO-Anlage maximal 7 Tage, 19 Patienten (24,4%) länger als 7 Tage beatmet. Insgesamt 11 der 78 Patienten (14,1%) waren länger als 10 Tage beatmet.

Die Beatmungsdauer vor ECMO in den vier Behandlungsgruppen stellte sich folgendermaßen dar:

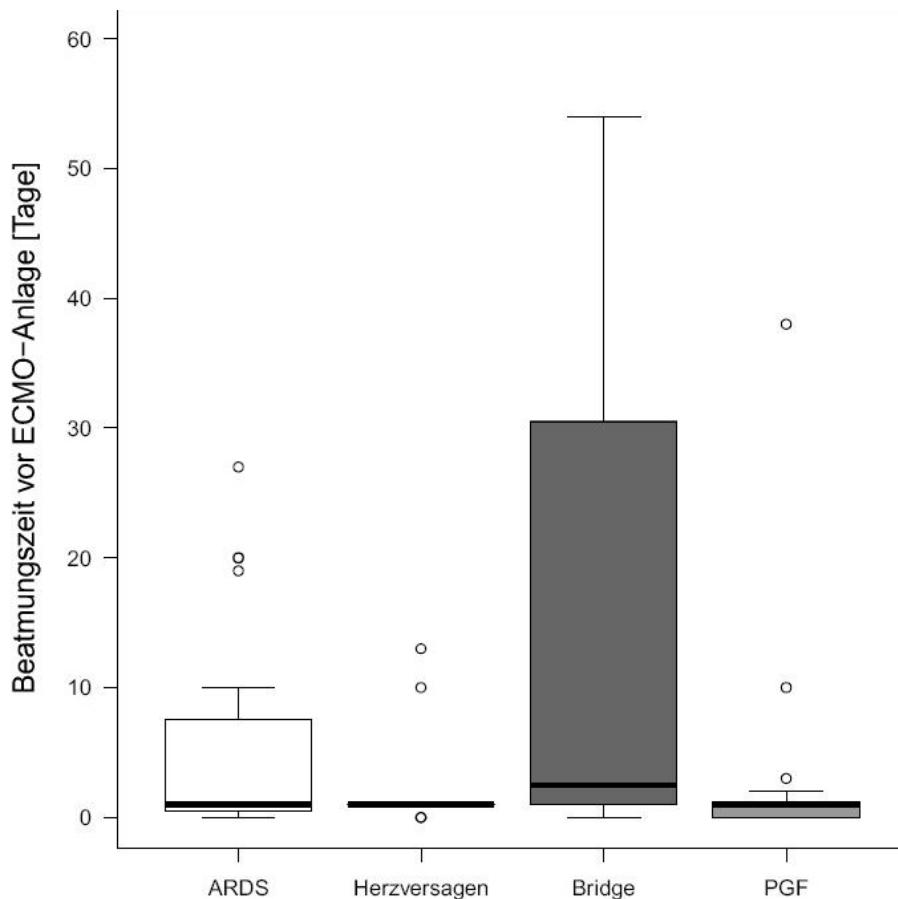


Abb.6: Boxplot der Beatmungszeiten vor ECMO-Anlage in den verschiedenen Behandlungsgruppen; ECMO, Extrakorporale Membranoxygenierung; ARDS, Acute respiratory distress syndrome; Bridge, bridge to transplantat; PGF, Primäres Transplantatversagen (Primary Graft Failure)

Zwischen den Behandlungsgruppen fand sich kein signifikanter Unterschied hinsichtlich der Beatmungszeit vor Beginn der ECMO-Therapie.

3.1.10 Antikoagulation und Transfusionen

Während der ECMO-Therapie erhielten 68 der 78 Patienten (87,2%) zur Antikoagulation unfraktioniertes Heparin. Bei Verdacht auf oder bestätiger Diagnose einer Heparininduzierten Thrombozytopenie Typ II (HIT Typ II)

wurden 16 Patienten (20,5%) im Verlauf mit dem direkten Thrombininhibitor Argatroban behandelt, 1 Patient erhielt Bivalirudin. Als additive Antikoagulantien/Antithrombotika kamen ASS (n=4), Epoprostenol (n=2) und Tirofiban (n=1) zusätzlich zu unfraktioniertem Heparin zum Einsatz.

Ein Patient nach Polytrauma und drei Patienten im primären Transplantatversagen nach Lungentransplantation erhielten aufgrund anhaltender Blutungskomplikationen keine Antikoagulation.

Von 4 Patienten konnten aufgrund fehlender Akten keine Daten bezüglich der Antikoagulation gewonnen werden.

Im Rahmen der adjunktiven Sepsistherapie erhielten 11 Patienten (14,1 %) aktiviertes Protein C (Xigris©) (10 Patienten zusätzlich zu unfraktioniertem Heparin, ein Patient ohne sonstige Antikoagulantien).

Die mittlere aPTT unter ECMO-Therapie betrug im Gesamtkollektiv 49 [45; 57] s (Min.: 30 s; Max.: 110 s). Ein Patient verstarb bereits am Tag nach ECMO-Anlage; bei diesem Patienten war lediglich ein aPTT-Wert von 123 s direkt nach ECMO-Anlage, also nach Gabe eines Heparinbolus, als Messwert zur Verfügung. Dieser Patient wurde deshalb aus dieser Analyse ausgeschlossen.

Pro ECMO-Behandlungstag mussten 1 [0,6; 2,3] Erythrozytenkonzentrat (EK) (Min.: 0; Max.: 16,5), 0,1 [0; 0,6] Thrombozytenkonzentrate (TK) (Min.: 0; Max.: 5) und 0,6 [0; 3,6] Fresh-Frozen-Plasma-Konzentrate (FFP) (Min.: 0; Max.: 24,5) transfundiert werden.

In diese Analyse des Transfusionsbedarfs wurden zwei Patienten nicht eingeschlossen: ein Patient verstarb noch am Tag der ECMO-Anlage post LuTx an einer Blutungskomplikation, der andere nach kardialer Luftembolie und Blutungskomplikation am Tag nach ECMO-Anlage. In Anbetracht des kurzen Beobachtungszeitraums erschien die Höhe des Transfusionsbedarfs (50 bzw. 30 EKs, 15 bzw. 2 TKs, 90 bzw. 30 FFPs) nicht repräsentativ für die ECMO-Therapie.

3.1.11 Adjektive Behandlungsmaßnahmen

Als adjektive Therapiemaßnahme wurden 42 (53,8%) Patienten während der ECMO-Therapie intermittierend in Bauchlage gelagert.

Eine selektive pulmonale Vasodilatation wurde bei 40 Patienten (51,2%) mittels Ilomedin per inhalationem durchgeführt, 19 Patienten (24,3%) erhielten während

des Aufenthaltes NO-Inhalationen und 13 Patienten (16,7%) beide Therapieverfahren.

Nierenersatzpflichtig waren im Verlauf ihres Aufenthaltes 56 (71,8%) Patienten, sodass sie entweder kontinuierlicher oder intermittierender Nierenersatzmaßnahmen bedurften.

Drei Patienten (3,8%) wurden mit dem extrakorporalen Leberersatzverfahren MARS behandelt.

3.1.12 Komplikationen

Die folgende Grafik zeigt die Häufigkeit spezifischer Komplikationen während der laufenden ECMO-Therapie.

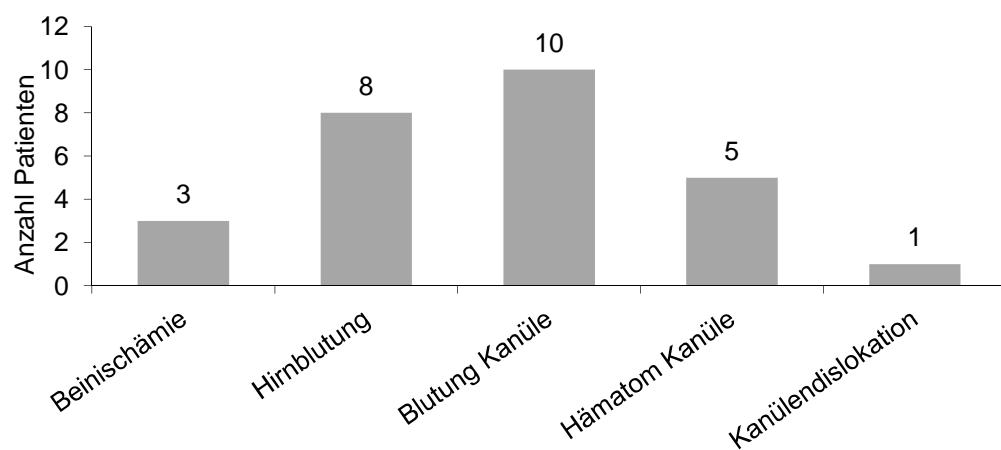


Abb.7: Aufgetretene Komplikationen während Extrakorporaler Membranoxygenierung; n = 78

Zusätzlich zu den 3 Patienten mit Beinischämie kam es bei einem Patienten nach ECMO-Anlage zu einem abdominalen Kompartmentsyndrom mit der Notwendigkeit der Laparotomie, sowie bei einem anderen Patienten zu einer Thrombose der Vena jugularis interna und einem Aneurysma spurium der Arteria femoralis.

3.1.13 Todesursachen

Insgesamt verstarben 49 der 78 beobachteten Patienten (62,8%) auf der anaesthesiologischen Intensivstation.

Die häufigste Todesursache war ein Multiorganversagen (n=26; 53%), gefolgt von Herzversagen (n=8; 16%), Leberversagen (n=6; 12%), intrakranieller Blutung (n=4; 8%), sonstiger Blutungskomplikation (n=4; 8%) und Leukämie (n=1; 2%). Insgesamt verstarben also 33% der mittels ECMO behandelten Patienten an einem Multiorganversagen, 10,2% an Herzversagen, 7,7% an Leberversagen, und je 5,1% der Patienten an intrakraniellen Blutungen und sonstigen Blutungskomplikationen.

3.2 Vergleich verschiedener Subgruppen hinsichtlich der Überlebensrate

3.2.1 Gesamtüberleben

Von den 78 behandelten Patienten überlebten 29 (37,2%) bis zur Entlassung von der Intensivstation, 49 Patienten (62,8%) verstarben. 41 Patienten wurden bis zum Zeitpunkt des Todes mittels ECMO behandelt, 8 verstarben nach Beendigung der ECMO-Therapie.

3.2.2 Überleben hinsichtlich des Geschlechts

Die Überlebensrate der männlichen Patienten betrug 32,7% (16/49), die der weiblichen Patienten 44,8% (13/29) (χ^2 , $p = 0,40$).

3.2.3 Überleben hinsichtlich der Diagnose

Die folgende Grafik gibt einen Überblick über die Überlebens- und Letalitätsraten der verschiedenen Behandlungsgruppen.

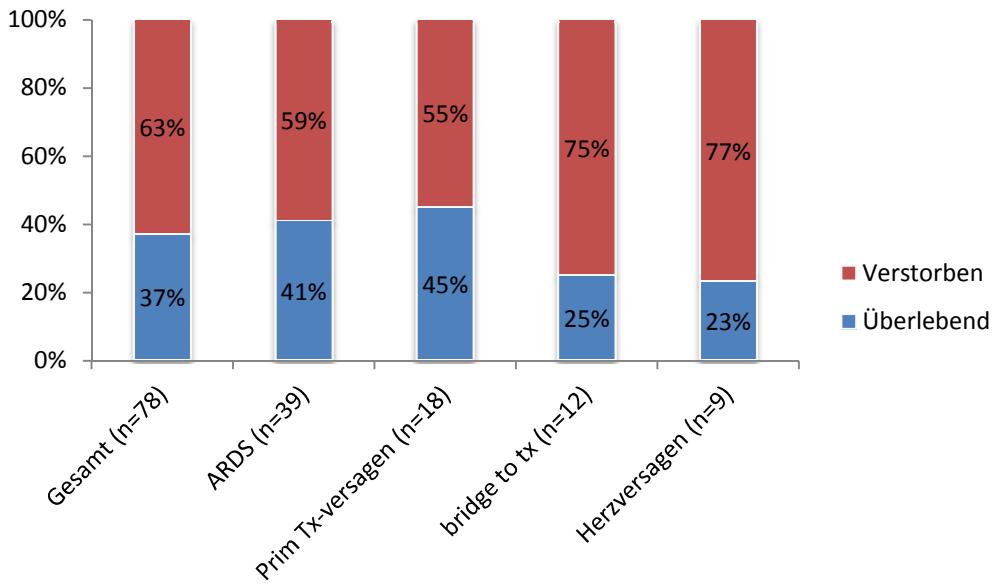


Abb.8: Outcome der verschiedenen Behandlungsgruppen; ARDS, Acute Respiratory Distress Syndrome; Prim. Tx-versagen, Primäres Transplantantversagen; bridge to tx, bridge to transplant

3.2.4 Überleben hinsichtlich der Indikation

Bei einigen Patienten wechselte im Verlauf die Indikation zur ECMO von „protektive Beatmung“ und „rescue“ zu „bridge to transplant“. Diese Patienten werden für die folgende Outcomeanalyse zusätzlich zur „bridge to transplant“-Gruppe gezählt. Die zwei Patienten, für die die Indikation nicht ermittelt werden konnte, wurden aus der Analyse ausgeschlossen. Somit ergaben sich folgende Überlebensraten:

Tab.3: Indikationen und Überlebensraten

	Protektiv	Rescue	Bridge to transplant	Herzversagen	Indikation nicht ermittelbar
n	27	28	12	9	2
Überleben: n [%]	11 [40,8]	13 [46,5]	3 [25]	2 [22,3]	0 [0]

3.2.5 Überleben in Abhängigkeit vom Patientenalter

Die Patienten, die überlebten, waren $48,5 \pm 13,8$ Jahre, die verstorbenen Patienten $44,9 \pm 14,3$ Jahre alt (t-Test, $p=0,28$).

Entsprechend der Risikoeinteilung des SAPS II [38] wurden 3 Altersgruppen gebildet (Gruppe 1: < 40 Jahre, Gruppe 2: 40-59 Jahre, Gruppe 3: > 60 Jahre). Das altersspezifische Überleben stellte sich darin wie folgt dar:

Tab.4: Überlebensraten der verschiedenen Altersgruppen

	< 40 a	40 – 59 a	> 60 a
n	25	41	12
Überleben: n [%]	9 [36]	13 [31,7]	7 [58,3]
Überleben getestet			
gegen „< 40 a“; p	-	0,92 [#]	0,35 [#]
SAPS-II	34,5±9,5	42,9±11,3	45,3±10,3
APACHE-II	20,1±6,1	21,2±6	22,2±5,5

a, Jahre; SAPS-II, New Simplified Acute Physiology Score;

APACHE II, Acute Physiology And Chronic Health Evaluation;

[#], χ^2 -Test

In der folgenden Tabelle werden die gleichen Altersgruppen für die 39 Patienten mit der Behandlungsdiagnose „ARDS“ betrachtet:

Tab.5: Subgruppe „ARDS“: Überlebensraten der verschiedenen Altersgruppen

	< 40 a	40 – 59 a	> 60 a
n	14	20	5
Überleben: n [%]	5 [35,8]	8 [40]	3 [60]
Überleben getestet			
gegen „< 40 a“; p	-	0,91 [#]	0,67 [#]
SAPS-II	36,7±10,6	43,6±11,1	47±6,4
APACHE-II	20,6±6,5	20,5±5,8	23,4±5,9

ARDS, Acute respiratory distress syndrome; a, Jahre; SAPS-II, New Simplified Acute Physiology Score-Wert; APACHE II, Acute Physiology And Chronic Health Evaluation

[#], χ^2 -Test

Die Verstorbenen der Gruppe „ARDS“ waren im Mittel $44,9\pm13,9$ Jahre alt, die Überlebenden $47,7\pm13$ Jahre alt (t-Test $p=0,52$).

3.2.6 Überleben va-ECMO vs. vv-ECMO

Die Überlebensrate der Patienten mit va-ECMO betrug 16,7% (2/12), die der Patienten mit vv-ECMO 40,9% (27/66) (χ^2 $p=0,21$).

3.2.7 Überleben und Beatmungsdauer vor ECMO

Die verstorbenen Patienten waren vor ECMO-Anlage 1 [1; 10] Tag (Min. 0, Max. 35 Tage) beatmet, die Überlebenden 1 [0; 2] Tag (Min. 0, Max. 54 Tage) (Wilcoxon-Rangsummentest, $p=0,09$).

Zur weiteren Analyse wurde das Patientenkollektiv in eine Gruppe von Patienten, die maximal 7 Tage und in eine Gruppe, die länger als 7 Tage vor ECMO-Beginn beatmet waren unterteilt.

Die Gruppe „Beatmung ≤ 7 d“ wies eine Überlebensrate von 44,1% (26/59) auf, die Gruppe „Beatmung > 7 d“ eine Überlebensrate von 15,8% (3/19) (X^2 , $p=0,05$).

Für die Subgruppe „ARDS“ ergaben sich folgende Werte:

Tab.6: Subgruppe „ARDS“: Beatmungsdauer vor ECMO-Anlage und Überleben

	≤ 7 Tage	> 7 Tage	p
N	29	10	-
Überleben: n [%]	15 [51,8]	1 [10]	0,052 [#]
Alter [Jahre]	45,7±12,7	47±16	0,83 ^{\$}
SAPS-II	40,8±11,6	43,4±8,9	0,47 ^{\$}
APACHE II	21,6±6,2	19±5,2	0,21 ^{\$}

ARDS, Acute respiratory distress syndrome; ECMO, Extrakorporale Membranoxygenierung; SAPS-II, New Simplified Acute Physiology Score; APACHE II, Acute Physiology And Chronic Health Evaluation;

[#], X^2 -Test

^{\$}, Wilcoxon-Rangsummentest

In der Subgruppe „ARDS“ unterschieden sich die Überlebensraten somit nicht signifikant voneinander; der Trend geht aber in Richtung eines negativen Einflusses der höheren Beatmungszeit vor ECMO.

Im Mittel waren bei den ARDS-Patienten die Verstorbenen mit 3 [0; 10] Tagen (Min: 0; Max 35 d) länger als die Überlebenden mit 1 [0; 2] Tag (Min: 0; Max 54 d) vor ECMO beatmet. Dieser Unterschied ist signifikant (Wilcoxon-Rangsummentest, $p=0,02$).

3.2.8 Überleben ECMO-Anlage intern vs. extern

Tab.7: ECMO-Anlage intern/extern und Überleben

	Intern	Extern	p
n	60	18	-
Überleben: n [%]	18 [30]	11 [61,1]	0,03 [#]
SAPS-II	41,1±11,8	38,5±9,8	0,36 [*]
Alter [Jahre]	48,5 [38,0; 58]	49,7 [36,4; 53,4]	0,38 ^{\$}

ECMO, Extrakorporale Membranoxygenierung; Intern: ECMO-Anlage im Klinikum Großhadern; Extern: ECMO-Anlage außerhalb des Klinikums Großhadern; SAPS-II, New Simplified Acute Physiology Score;

[#], χ^2 -Test

^{*}, t-Test

^{\$}, Wilcoxon-Rangsummentest

Die Überlebensrate der bereits extern mit ECMO versorgten Patienten war somit signifikant höher. Die SAPS-II-Werte und das Alter der beiden Gruppen unterschieden sich dabei nicht.

Daran anschließend folgt die Analyse der Gruppen „ECMO-Anlage intern“ und „ECMO-Anlage extern“ für die Subgruppe der Patienten mit der Behandlungsdiagnose „ARDS“:

Tab.8: Subgruppe „ARDS“: ECMO-Anlage intern/extern und Überleben

	Intern	Extern	p
n	25	14	-
Überleben: n [%]	7 [28,0]	9 [64,3]	0,06 [#]
Männlich / Weiblich	18/7	8/6	0,55 [#]
SAPS-II	42,1±11,5	40,3±9,9	0,61 [*]
APACHE-II	21,7±6,1	19,3±5,7	0,23 [*]
Alter [Jahre]	46,6±15,1	45,1±12,7	0,73 [*]
Noradrenalin [μ g/kg IKG*min)] Tag	0,37 [0,13; 0,61]	0,24 [0,17; 0,41]	0,44 ^{\$}
Aufnahme			

n=39; ARDS, Acute respiratory distress syndrome; SAPS-II, New Simplified Acute Physiology Score; APACHE II, Acute Physiology And Chronic Health Evaluation; ECMO, Extrakorporale Membranoxygenierung; IKG, Ideales Körpergewicht; Intern, ECMO-Anlage im Klinikum Großhadern; Extern, ECMO-Anlage außerhalb des Klinikums Großhadern;

[#], χ^2 -Test

^{*}, t-Test

^{\$}, Wilcoxon-Rangsummentest

Der χ^2 -Test der Überlebensraten ergab einen p-Wert von 0,06. Somit zeigte sich hier kein signifikanter Unterschied, wenngleich der Trend in Richtung eines

Überlebensvorteils der extern versorgten Patienten geht. Die beiden Patientengruppen unterschieden sich dabei hinsichtlich ihrer SAPS-II- und APACHE II-Werte bei Aufnahme, des Alters und der maximalen Noradrenalinindosis pro kg Ideales Körpergewicht am Aufnahmetag nicht voneinander.

3.2.9 Sepsis / Septischer Schock und Überleben

Die Überlebensrate der Patienten mit Sepsis bzw. Septischem Schock betrug 38,8% beziehungsweise 38,5%, die des restlichen Patientenkollektivs ohne Sepsis 50% (4/8 beziehungsweise 3/6) (χ^2 , $p=0,91$ beziehungsweise $p=0,80$ für Septischen Schock).

3.2.10 Vorerkrankungen und Überleben

Die folgende Tabelle gibt eine Übersicht über die wichtigsten Vorerkrankungen der im Beobachtungszeitraum untersuchten Patienten und die Überlebensrate der jeweiligen Subgruppe:

Tab.9: Vorerkrankungen und Überleben

Vorerkrankung	Anzahl	Überleben:	p
		n [%]	
KHK	13	3 [23,1]	0,38 [#]
Herzinsuffizienz	12	2 [16,7]	0,19 [#]
Arterielle Hypertonie	17	9 [52,9]	0,23 [#]
COPD	7	3 [42,9]	0,91 [#]
Infektex. COPD	3	1 [33,3]	1 [§]
Asthma bronchiale	2	0 [0]	0,52 [§]
Lungenfibrose	22	10 [45,5]	0,53 [#]
pulmonale Hypertonie	22	6 [27,3]	0,35 [#]
Cystische Fibrose	3	1 [33,3]	1 [§]
Adipositas	18	7 [38,9]	0,91 [#]
Untergewicht	3	1 [33,3]	1 [§]
Diabetes mellitus	16	8 [50,0]	0,39 [#]
Leberinsuffizienz	6	0 [0]	0,12 [#]
Niereninsuffizienz	7	1 [14,3]	0,35 [#]
Nikotinabusus	21	7 [33,3]	0,82 [#]
Alkoholabusus	6	2 [33,3]	0,82 [#]
Immunsuppression	20	5 [25,0]	0,27 [#]
Malignom	7	2 [28,6]	0,93 [#]

KHK, Koronare Herzkrankheit; COPD, Chronic obstructive pulmonary disease; Infektex., Infektexazerbierte;

[#], χ^2 -Test

[§], Fisher-Test

3.2.11 Adjunktive Therapiemaßnahmen und Überleben

Die folgenden zwei Tabellen geben eine Übersicht über die Überlebensraten in den Subgruppen mit den unter 2.4.1 erwähnten adjunktiven Therapiemaßnahmen einmal für das Gesamtkollektiv und einmal für das Subkollektiv der ARDS-Patienten. Von den als „ausgeschlossen“ genannten Patienten konnte das jeweilige Merkmal nicht sicher ermittelt werden.

Tab.10: Adjunktive Therapiemaßnahmen und Überleben

Adjunktive Therapiemaßnahme	N	Überleben: n [%]	p	Anzahl ausgeschlossener Patienten / davon verstorben
Aktiviertes Protein C	11	6 [54,6]	0,42 [#]	4 / 3
Ilomedin	40	13 [32,5]	0,29 [#]	4 / 4
NO	22	8 [36,4]	0,90 [#]	5 / 5
Nierenersatztherapie	56	18 [32,2]	0,12 [#]	2 / 2
MARS	3	0 [0]	0,29 [§]	0
Intermittierende Bauchlagerung	42	20 [47,7]	0,14 [#]	4 / 4

MARS, Molecular Adsorbents Recirculating System;

[#], χ^2 -Test[§], Fisher-Test

Tab.11: Subgruppe „ARDS“: Adjunktive Therapiemaßnahmen und Überleben

Adjunktive Therapiemaßnahme	N	Überleben: n [%]	p	Anzahl ausgeschlossener Patienten / davon verstorben
Aktiviertes Protein C	10	5 [50]	0,69 [#]	1/1
Ilomedin	18	6 [33,3]	0,47 [#]	1/1
NO	7	1 [14,3]	0,19 [#]	2/2
Nierenersatztherapie	30	11 [36,7]	0,36 [#]	1/1
MARS	2	0 [0]	0,50 [§]	0
Intermittierende Bauchlagerung	30	16 [53,4]	0,02 [#]	1/1

Gesamtzahl der ARDS-Patienten: n = 39; MARS, Molecular Adsorbents Recirculating System;

[#], χ^2 -Test[§], Fisher-Test

Bei den ARDS-Patienten, die mittels intermittierender Bauchlagerung behandelt wurden, zeigte sich in der Analyse dieses Merkmals ein signifikanter Vorteil in der Überlebenswahrscheinlichkeit gegenüber den nicht mittels Bauchlagerung behandelten Patienten. Zur weiteren Untersuchung und Interpretation dieses Ergebnisses wurden in dieser Subgruppe weitere Merkmale bestimmt:

Tab.12: Analyse der ARDS-Patienten mit und ohne Anwendung intermittierender Bauchlagerung

	Bauchlagerung	keine Bauchlagerung	p
n	30	8	-
Überleben: n [%]	16 [53,4]	0 [0]	0,02 [#]
Alter [Jahre]	45,9±13,5	44,9±14,3	0,86 [*]
Beatmungstage vor	1,5 [0,25; 5,75]	5,5 [1; 12,5]	0,26 [§]
ECMO			
APACHE II	21,4±6,3	18,9±4,3	0,19 [*]
SAPS-II	42,0±10,6	39,1±12,8	0,59 [*]

ARDS, Acute respiratory distress syndrome; ECMO, Extrakorporale Membranoxygenierung; APACHE II, Acute Physiology And Chronic Health Evaluation; SAPS-II, New Simplified Acute Physiology Score;

[#], χ^2 -Test

^{*}, t-Test

[§], Wilcoxon-Rangsummentest

3.2.12 Barotrauma und Überleben

Von einem Patienten konnte retrospektiv nicht sicher ermittelt werden, ob ein Barotrauma auftrat; dieser Patient wurde aus der folgenden Analyse ausgeschlossen.

Es überlebten 31,6% (6/19) der Patienten mit Barotrauma und 39,7% (23/58) der Patienten ohne Barotrauma bis zur Beendigung des Intensivaufenthaltes (χ^2 , p=0,72).

In der Subgruppe der Patienten mit ARDS überlebten 36,4% (4/11) der Patienten mit Barotrauma und 42,9% (12/28) der Patienten ohne Barotrauma (χ^2 p=0,99).

3.2.13 Komplikationen während ECMO und Überleben

Tab.13: Überlebensrate der Patienten mit aufgetretenen Komplikationen

	N	Überleben n [%]	p
ICB	8	1 [12,5]	0,25 [#]
Beinischämie	3	0 [0]	0,29 [§]
Blutung	10	4 [40]	0,87 [#]
Kanülierungsstelle			
Hämatom	5	1 [20]	0,64 [§]
Kanülierungsstelle			
Kanülendislokation ^{**}	1	0 [0]	1 [§]

ICB, Intrakranielle Blutung; ^{**}, Kanülendislokation erfolgreich beherrscht;

[#], χ^2 -Test

[§], Fisher-Test

3.3 Vergleich verschiedener Parameter in den Gruppen Überlebende vs. Verstorbene

3.3.1 SAPS-II und Überleben

Tab.14: SAPS-II-Werte des Gesamtkollektivs, der Überlebenden und Verstorbenen am Aufnahmetag in den verschiedenen Diagnosegruppen

	Gesamt	ARDS	Prim- Tx-versagen	Herzversagen	bridge to transplant
n	78	39	18	9	12
SAPS-II gesamt	40,5±11,3	41,5±10,9	40,2±7,4	52±15,1	31±7,4
SAPS-II Überlebend	38,8±9,7	40,2±9,5	39,7±8,3	41,5±16,2	27±5,5
SAPS-II Verstorbene	41,6±12,3	42,5±12	40,6±6,9	56,2±14,2	32,3±7,6
p	0,28 *	0,52 *	0,82 *	0,39 *	0,25 *

SAPS-II, New Simplified Acute Physiology Score; ARDS, Acute Respiratory Distress Syndrome; Prim. Tx-versagen, Primäres Transplantantversagen; p, jeweils getestet zwischen „SAPS-II Überlebend“ und „SAPS-II Verstorbene“

*, t-Test

Die statistische Analyse ergab in keiner Diagnosegruppe einen signifikanten Unterschied der SAPS-II-Werte der Verstorbenen und der Überlebenden.

3.3.2 Lung Injury Score und Überleben

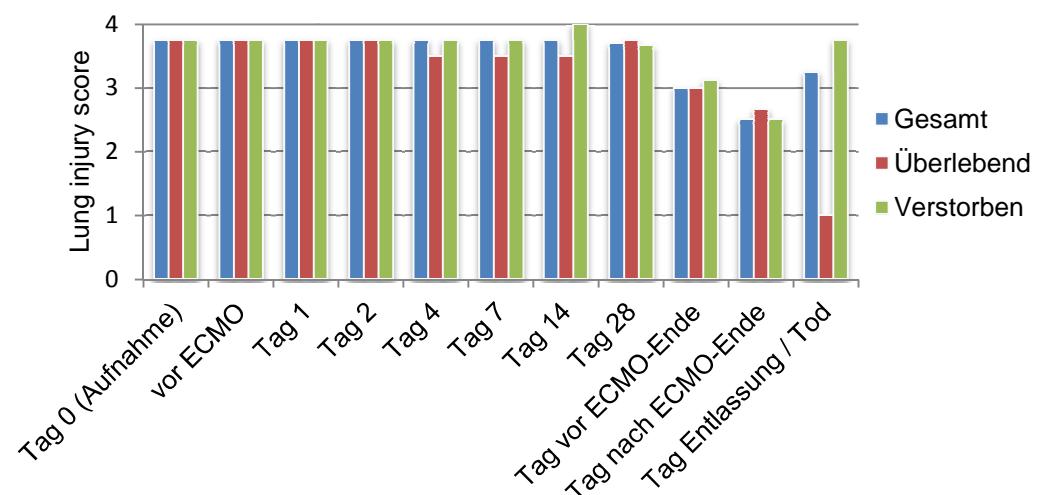


Abb.9: Mediane der Lung Injury Scores der Gesamtheit, der Überlebenden und der Verstorbenen zu den Beobachtungszeitpunkten; ECMO, Extrakorporale Membranoxygenierung

Die Lung Injury Scores der Verstorbenen und der Überlebenden unterschieden sich auf dem mittels Bonferroni-Korrektur angepassten Signifikanzniveau von

$\alpha=0,0045$ außer zum letzten Beobachtungszeitpunkt an keinem Punkt voneinander (Wilcoxon-Rangsummentest). Der Unterschied am „Tag Entlassung/Tod“ wird hier aufgrund der komplett verschiedenen Situationen der beiden Gruppen nicht weiter interpretiert.

3.3.3 SOFA-Score und Überleben

Die folgende Grafik zeigt die SOFA-Scores des Gesamtkollektivs, der Überlebenden und der Verstorbenen im Verlauf.

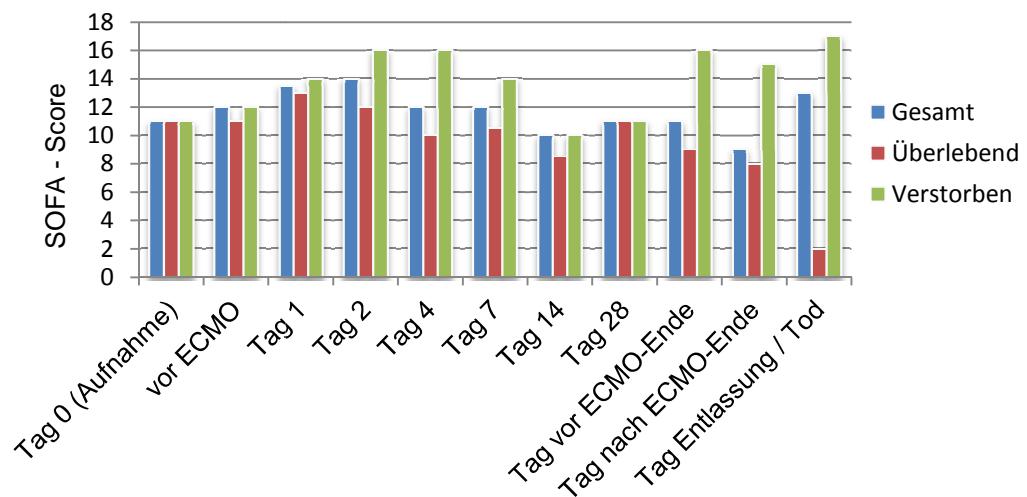


Abb.10: Mediane der SOFA-Scores der Gesamtheit, der Überlebenden und der Verstorbenen zu den Beobachtungszeitpunkten; SOFA-Score, Sequential Organ Failure Assessment Score; ECMO, Extrakorporale Membranoxygenierung

Die SOFA-Scores der Verstorbenen waren auf dem mittels Bonferroni-Korrektur angepassten Signifikanzniveau von $\alpha=0,0045$ signifikant höher als die der Überlebenden an den Tagen vor ECMO Entfernung ($p=0,0007$), nach ECMO Entfernung ($p=0,0013$) und Entlassung / Tod ($p=1,7 \cdot 10^{-10}$, alle Wilcoxon-Rangsummentest).

3.3.4 APACHE II und Überleben

Tab.15: APACHE II-Werte des Gesamtkollektivs, der Überlebenden und der Verstorbenen am Aufnahmetag in den verschiedenen Diagnosegruppen

	Gesamt	ARDS	Prim- Tx-versagen	Herzversagen	bridge to transplant
n	78	39	18	9	12
APACHE II gesamt	20,9± 5,9	20,9±6	22,4±5,5	22,6±5,6	18,2±5,9
APACHE II Überlebend	21,4±5,8	20,4±6,3	20,6±5,5	21±7,1	17,6±8,6
APACHE II Verstorben	20,2±6,1	21,3±5,9	24,1±5,3	23,2±5,8	18,4±5,3
p	0,38 *	0,64 *	0,21 *	0,74 *	0,89 *

APACHE II, Acute Physiology And Chronic Health Evaluation; ARDS, Acute Respiratory Distress Syndrome; Prim. Tx-versagen, Primäres Transplantantversagen; p, jeweils getestet zwischen „APACHE II Überlebend“ und „APACHE II Verstorben“
*, t-Test

Die statistische Analyse ergab in keiner Diagnosegruppe einen signifikanten Unterschied der APACHE II-Werte der Überlebenden und Verstorbenen.

3.3.5 Maximaler Beatmungsdruck (P_{insp}) und Überleben

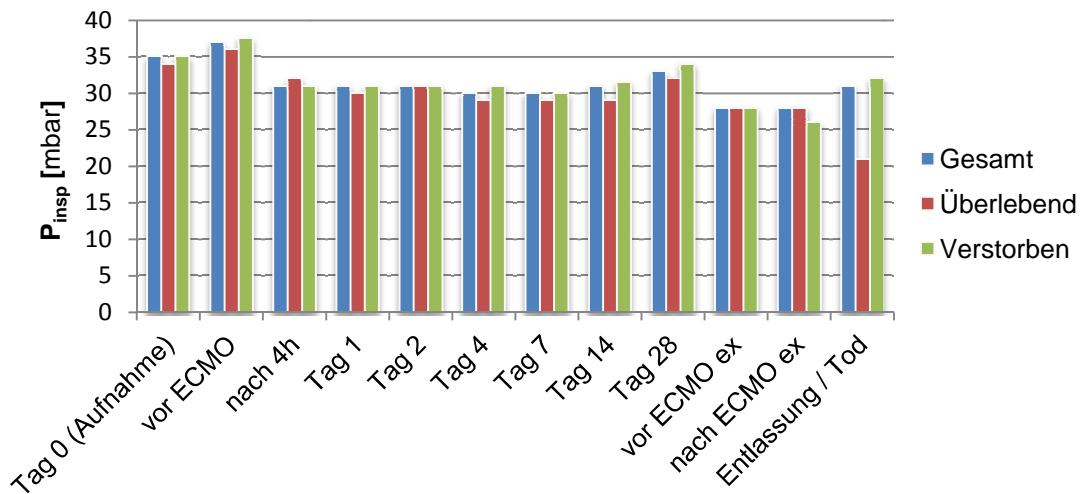


Abb.11: Mediane des maximalen Beatmungsdrucks (P_{insp}) [mbar] des Gesamtkollektivs, der Überlebenden und der Verstorbenen zu den Beobachtungszeitpunkten; ECMO, Extrakorporale Membranoxygenierung; ECMO ex, Entfernung der ECMO-Kanülen; h, Stunden

Die maximalen Beatmungsdrücke des Gesamtkollektivs nahmen von 37 [33; 40] mbar vor ECMO-Anlage auf 29 [31; 33] mbar nach einem Tag ECMO-Therapie signifikant ab (Wilcoxon-Vorzeichen-Rang-Test, $p=1,5 \cdot 10^{-8}$).

Eine Unterscheidung der Gruppen der Überlebenden und Verstorbenen anhand des maximalen Beatmungsdrucks vor ECMO war nicht möglich (Wilcoxon-Rangsummentest, $p=0,5$).

3.3.6 Tidalvolumina und Überleben

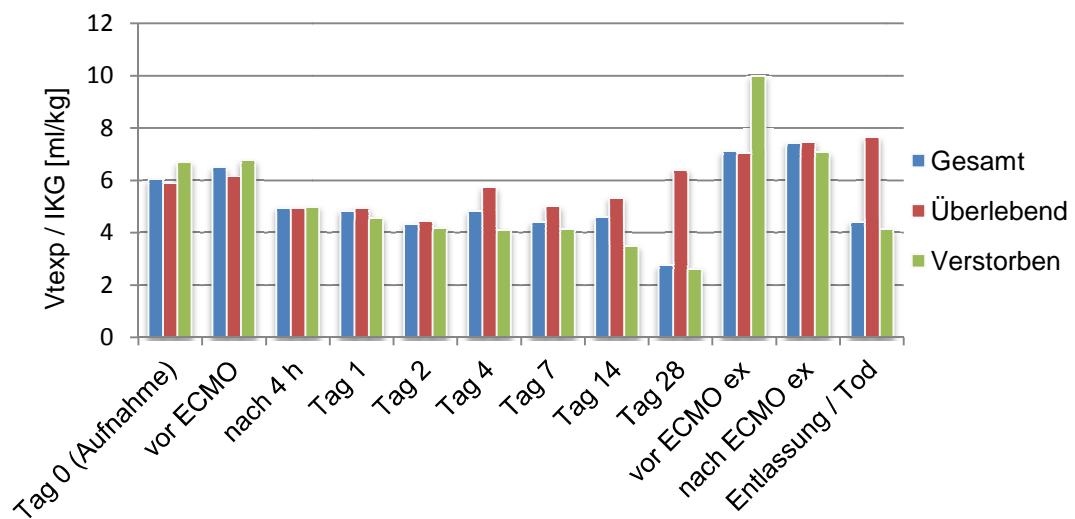


Abb.12: Mediane der Tidalvolumina pro kg Ideales Körpergewicht (V_{texp} / IKG [ml/kg]) des Gesamtkollektivs, der Überlebenden und der Verstorbenen zu den Beobachtungszeitpunkten; ECMO, Extrakorporale Membranoxygenierung; ECMO ex, Entfernung der ECMO-Kanülen; h, Stunden

Das Tidalvolumen, mit dem die Patienten beatmet wurden, nahm von 6,4 [5,4; 7,7] ml/kg IKG vor ECMO-Anlage auf 4,8 [3,6; 5,8] ml/kg IKG an Tag 1 der ECMO Therapie signifikant ab (Wilcoxon-Vorzeichen-Rang-Test, $p=6,7 \cdot 10^{-5}$).

Die Tidalvolumina der Verstorbenen und Überlebenden vor ECMO-Anlage unterschieden sich nicht signifikant voneinander (t-Test, $p=0,24$).

4 Diskussion

4.1 Zusammenfassung der Ergebnisse

Die retrospektive Outcomeanalyse der ECMO-Patienten, die auf der anaesthesiologischen Intensivstation des Klinikums der LMU, Standort Großhadern, in den Jahren 2005 – 2009 behandelt wurden, erbrachte eine Gesamtüberlebensrate von 37,2% und eine Überlebensrate in der Subgruppe „ARDS“ von 41% bis zur Entlassung von der anaesthesiologischen Intensivstation. Bei den anderen Diagnosegruppen fanden sich Überlebensraten von 45% für „Primäres Transplantatversagen“, 25% für Patienten „bridge to transplant“ und 23% für „Herzversagen“. Die häufigste Todesursache war ein Multiorganversagen (53%), gefolgt von Herzversagen (16%), Leberversagen (12%), und intrakranieller Blutung (8%).

Die Patienten, die bereits extern mittels ECMO versorgt worden waren, wiesen eine signifikant höhere Überlebensrate auf als die Patienten, die erst im Klinikum Großhadern versorgt wurden. In der Subgruppe der ARDS-Patienten war dieser Unterschied jedoch nicht mehr signifikant, die Überlebensrate der extern versorgten ARDS-Patienten wies jedoch mit 64,3% versus 28% dieselbe Tendenz auf. Dabei unterschieden sich die beiden Gruppen in Alter, SAPS-II-Werten und maximaler Noradrenalinindosis am Aufnahmetag nicht voneinander.

In der Subgruppe der ARDS-Patienten waren die verstorbenen Patienten vor ECMO-Beginn signifikant länger beatmet als die Überlebenden.

Die Überlebensrate der ARDS-Patienten, die vor der ECMO bereits länger als 7 Tage invasiv beatmet waren, betrug 10% im Vergleich zu 52% bei den maximal 7 Tage beatmeten Patienten. Alter und SAPS-II-Werte der beiden Gruppen waren vergleichbar. Statistisch ergab sich aus diesen Zahlen keine Signifikanz, der Trend deutet aber ebenfalls auf einen negativen Einfluss der Beatmungszeit vor ECMO auf das Überleben.

Die Analyse adjunktiver Therapiemaßnahmen zeigte für die ARDS-Patienten einen statistisch signifikanten Vorteil der Überlebensrate für das Merkmal der Anwendung intermittierender Bauchlagerung während der ECMO.

4.2 Patientendemographie

Für die vorliegende Untersuchung gab es keine Ausschlusskriterien hinsichtlich des Alters der Patienten. Somit spiegelt die Altersstruktur des untersuchten Patientenkollektivs die der mittels ECMO behandelten Patienten auf der anaesthesiologischen Intensivstation des Klinikums der LMU wider.

Es zeigt sich ein relativ heterogenes Bild: 14 Patienten (17,9%) bis maximal 30 Jahre, 19 Patienten (24,3%) zwischen 31 und 45, 42 Patienten (53,8%) zwischen 46 und 65, 3 Patienten (3,8%) älter als 65 Jahre. Das mittlere Alter der untersuchten ARDS-Patienten betrug 48,2 Jahre. Die Patienten, die überlebten, waren im Mittel 49,7 Jahre, die verstorbenen Patienten 47,9 Jahre alt.

In ihrer Analyse von Daten des Extracorporeal Life Support Registrys (ELSO – Registry) aus dem Jahr 2009 fanden Brogan et al. ein medianes Alter der erwachsenen ECMO-Patienten von 32,1 [21,8; 44,2] Jahren für die überlebenden und 37,8 [23,5; 51,8] Jahren für die verstorbenen ARDS-Patienten [15]. Andere Studien ergaben vergleichbare Werte [30].

Das vorliegende Patientenkollektiv war also tendenziell älter als die Vergleichspopulationen der meisten Studien.

Die Mehrheit der mittels ECMO behandelten Patienten war männlich (62,8 %).

Diese Tendenz entspricht den Erfahrungen aus der CESAR-Studie (57% der ECMO-Gruppe männlich) [48]. Die von Hemmila et al. untersuchten Patienten waren hinsichtlich des Geschlechts ausgeglichen [30]. In der Analyse der ELSO-Datenbank waren 52,8% der zwischen 1986 und 2006 dokumentierten ECMO-Patienten mit Lungenversagen männlich [15]. Insgesamt scheint ein leichtes Überwiegen männlicher Patienten in ECMO-Studien erkennbar zu sein, welches sich auch in der vorliegenden Untersuchung wiederfindet. Diese Verteilung korreliert mit der relativen Geschlechterverteilung von ARDS-Patienten allgemein (63,9% der ARDS/ALI-Patienten männlich in der ALIVE-Studie [16]).

Möglicherweise liegt der Grund in einer höheren Prävalenz von ARDS-begünstigenden Grunderkrankungen und Konditionen beim männlichen Geschlecht allgemein (Nikotinkonsum, Alkoholkonsum, kardiovaskuläre Komorbidität).

Aus Tierversuchen und aus einigen epidemiologischen Beobachtungen kommt der Hinweis, dass das männliche Geschlecht für die Entwicklung von Sepsis und

Septischem Schock bei posttraumatischen Patienten prädisponiert [58, 59]. Als Ursache hierfür werden immunmodulatorische Auswirkungen des Testosterons angenommen. Aus pädiatrischen Studien mit präpubertären Patienten zu diesem Thema, bei denen die Testosteronwirkungen also noch keine Rolle spielen sollten, kann man ableiten, dass noch weitere Ursachen für das Überwiegen des männlichen Geschlechts existieren müssen. Dabei zeigten Bindl et al., dass das männliche Geschlecht auch bei kindlichen Patienten mit Sepsis-assoziiertem ARDS signifikant überwiegt [13].

Ob geschlechtsspezifische protektive Faktoren bei Frauen oder umgekehrt prädisponierende Faktoren bei Männern Einfluss auf die Häufigkeit des Auftretens eines ARDS im Allgemeinen haben, kann anhand der verfügbaren Studienlage nicht hinreichend beantwortet werden.

Die größte Gruppe des untersuchten Kollektivs bildeten Patienten mit der Behandlungsdiagnose ARDS (50%). Patienten im primären Transplantatversagen nach Lungentransplantation (23,1%), mit Herzversagen (11,5%) und Patienten die aus unterschiedlichen Gründen ein irreversibles Lungenversagen entwickelten und mit der Indikation „bridge to transplant“ (15,4%) behandelt wurden, machten die übrigen Fälle aus.

Mit vv-ECMO wurden 76,9 % der Patienten, mit va-ECMO 12,8% der Patienten behandelt; bei 10,2% musste das Verfahren im Verlauf gewechselt werden. Diese Zahlen entsprechen denen von Brogan et al. aus ihrer Analyse von Daten des Extracorporeal Life Support Registrys aus dem Jahr 2009 (primär vv-ECMO: 78%) [15].

In der Literatur findet man keine Studie, die alle ECMO-Anwendungen eines Zentrums zusammenfasst. Deshalb ist es schwierig, die relative Häufigkeit der Behandlungsdiagnosen zu vergleichen. Außerdem hängt diese Verteilung stark vom untersuchten Zentrum und von dessen üblichem Patientenkollektiv ab. Bartlett et al. berichteten im Jahr 2000 über 177 erwachsene ECMO-Patienten im Beobachtungszeitraum, 31 mit Herzversagen (17,5%) und 146 mit Lungenversagen respektive ARDS (82,5%) [9]. Die in der vorliegenden Arbeit dokumentierte Verteilung der vv- und va-ECMO-Anwendungen entspricht diesen Zahlen recht genau.

Um die Erkrankungsschwere des untersuchten Patientenkollektivs mit der von Patienten in anderen Studien zu vergleichen, eignen sich die oben vorgestellten Scoring-Systeme wie der APACHE II. Das untersuchte Patientenkollektiv wies bei Aufnahme einen APACHE II von $20,9 \pm 5,9$ auf, die Subgruppe „ARDS“ einen Wert von $20,9 \pm 6$ und die Subgruppe „Herzversagen“ $22,6 \pm 5,6$.

In anderen Studien finden sich für ECMO-Patienten Werte zwischen $18 \pm 1,1$ und $19,7 \pm 6,3$ [48] für Patienten mit Lungenversagen und Werte von $23,7 \pm 9,3$ [19] für Patienten mit Herzversagen. Zu bedenken ist, dass bei der hier vorliegenden Analyse die Punkte für die Abweichung des GCS-Wertes von der Norm nicht berücksichtigt wurden und somit die ermittelten Werte eher zu niedrig angenommen wurden. Die Tatsache, dass die ermittelten APACHE II-Werte trotzdem mindestens genauso hoch waren wie die Werte aus erwähnten Vergleichsstudien, spricht also dafür, dass die Erkrankungsbilder der ECMO-Patienten an der Klinik für Anaesthesiologie der LMU mindestens ebenso, wenn nicht sogar überdurchschnittlich schwer waren.

4.3 Ergebnisse im Vergleich zu bisher publizierten Studienergebnissen

4.3.1 ECMO beim ARDS

In bisher veröffentlichten Studien zur Anwendung der ECMO beim schweren ARDS des Erwachsenen finden sich Überlebensraten zwischen 50 und 66% [9, 15, 30, 47, 48]. Nicht berücksichtigt sind dabei oben genannte (siehe 1.3) ECMO-Studien aus den 1970er Jahren mit geringeren Überlebensraten [40, 60], die zum Vergleich mit den vorliegenden Daten aufgrund der Unterschiede in den verwendeten ECMO-Systemen und Behandlungsprotokollen nicht relevant erscheinen. Die Überlebensraten variieren sicherlich auch deshalb, weil sich Einschlusskriterien, Behandlungsstrategien und Endpunkte in den verschiedenen Studien unterscheiden.

Die CESAR-Studie aus dem Jahr 2009 [48] als kontrolliert randomisierte Studie bewertete die ECMO im Vergleich zu konventioneller Intensivtherapie für Patienten mit schwerem ARDS, indem sie die Hälfte der Patienten mit der Indikation zur ECMO in ein ECMO-Zentrum verlegte, die andere Hälfte in eines von mehreren anderen Krankenhäusern zur konventionellen Respiratortherapie. Die Gruppe der Patienten, die in das ECMO-Zentrum randomisiert wurden, wies

mit 63% (57/90) eine signifikant höhere Überlebensrate auf als die Kontrollgruppe mit 47% (41/87). Ein signifikanter Unterschied zwischen den Überlebensraten der am Ende tatsächlich mit ECMO behandelten Patienten (64%; 43/68) und der nicht mit ECMO behandelten Patienten (50,5%; 55/109) konnte jedoch nicht gezeigt werden.

Hemmila et al. werteten 2004 die von 1989 bis 2003 an der University of Michigan mit ECMO behandelten Fälle von schwerem ARDS aus [30]. Als Endpunkt wählten sie das Überleben bei Entlassung von der Intensivstation (sowie die erfolgreiche Entwöhnung von der ECMO). 51,8% der 255 untersuchten Patienten mit ECMO bei schwerem ARDS überlebten bis zur Entlassung von der Intensivstation. Die Patienten wurden $9,1 \pm 8,1$ Tage mittels ECMO behandelt und waren $3,8 \pm 3,3$ Tage vor ECMO-Anlage beatmet.

Peek et al. analysierten 1997 die Daten von 50 Patienten im Lungenversagen, die zwischen 1989 und 1995 mittels ECMO behandelt worden waren. Die Überlebensrate dieser Patienten betrug 66%. Das Patientenkollektiv dieser Studie setzte sich wie folgt zusammen: Es wurden nur Patienten mit potentiell reversiblem ARDS mit einer Beatmungszeit vor ECMO ≤ 7 Tage und ohne Kontraindikation für eine Antikoagulation eingeschlossen. Die Patienten waren $30,1 \pm 10,8$ Jahre alt, waren im Mittel $3,1 \pm 3,4$ Tage vor ECMO beatmet und wiesen bei ECMO-Anlage einen Lung injury score von $3,4 \pm 0,5$ auf. 96% der Patienten wurden mittels vv-ECMO behandelt [47].

Brogan et al. fanden 2009 bei einer Analyse von Daten des Extracorporeal Life Support Organization Registrys (ELSO-Register) eine Überlebensrate von 50% bei 1473 dokumentierten Fällen von 1986 -2006 [15].

Im untersuchten Patientenkollektiv beträgt die Überlebensrate der ARDS-Patienten 41% (16/39). Diese Überlebensrate ist niedriger als die meisten berichteten Daten. Dabei wird aber noch nicht berücksichtigt, dass bei den genannten Studien meist strengere Ein- und Ausschlusskriterien galten als für die vorliegende Analyse: Teilweise wurden nur Patienten mit schwerem aber potentiell reversiblem ARDS zwischen 18 und 65 Jahren untersucht; ausgeschlossen wurden Patienten mit einer invasiven Beatmung ($\text{FiO}_2 > 0,8$ oder $P_{\text{insp}} > 30 \text{ cm H}_2\text{O}$) länger als 7 Tage sowie Zeichen einer intrakraniellen Blutung oder anderer Kontraindikation für eine Antikoagulation [47, 48]. Wendet man

diese Kriterien auf das vorliegende Patientenkollektiv an und betrachtet nur die ARDS-Patienten mit einer Beatmungszeit vor ECMO ≤ 7 Tage, beträgt deren Überlebensrate 51,8% (15/29). Ein Patient mit Lungenkontusion nach Polytrauma wurde trotz Subarachnoidalblutung ohne Antikoagulation an die ECMO genommen. Schließt man auch diesen Patienten entsprechend den oben genannten Kriterien aus, ergibt sich eine Überlebensrate von 53,6% (15/28). Die Überlebensrate in diesem an die oben genannten Kriterien adaptierten Patientenkollektiv bewegt sich somit noch in dem oben genannten Bereich von Überlebensraten aus der Literatur.

Die ARDS-Patienten dieser Analyse waren mit im Mittel 46 Jahren tendenziell älter als die der meisten genannten Studien (39,9 \pm 13,4 Jahre [48]; 30,1 \pm 10,8 Jahre [47]).

4.3.2 ECMO beim primären Transplantatversagen

5–25% der Patienten nach Lungentransplantation erleiden ein primäres Transplantatversagen und 2,7–4,6% der Transplantierten benötigen eine extrakorporale Membranoxygenierung [17, 51].

Ursächlich für das primäre Transplantatversagen ist, dass die Reperfusion des hypoxischen Lungengewebes nach der Anastomisierung mit dem Empfänger ein Ödem des Lungengewebes auslöst, welches den Gasaustausch massiv einschränkt. Dabei zeigt sich ein vom „klassischen“ ARDS klinisch nicht zu unterscheidendes Bild eines akuten Lungenversagens. Die ECMO kann in besonders schweren Fällen dieses „speziellen“ ARDS die Lungenfunktion zeitweise ersetzen und dem transplantierten Organ Zeit geben, sich unter lungenprotektiven Beatmungseinstellungen zu erholen.

Je nach Studie wird die Überlebensrate bei der Anwendung der extrakorporalen Membranoxygenierung bei Patienten im primären Transplantatversagen nach Lungentransplantation zwischen 41 und 48% beschrieben [21, 27, 30]. Der größere Anteil der erwachsenen Patienten wird im Gegensatz zu pädiatrischen Patienten mittels vv-ECMO behandelt [21]. Hartwig et al. fanden geringere Komplikationsraten und eine geringere Letalität in der Gruppe der mit vv-ECMO behandelten Patienten nach Lungentransplantation, weshalb sie die vv-ECMO als zu bevorzugende Unterstützungsweise empfehlen [29].

In der vorliegenden Untersuchung überlebten 45% (8/18) der Patienten im primären Transplantatversagen nach Lungentransplantation, die mittels ECMO behandelt wurden, bis zur Entlassung von der Intensivstation. Zwölf Patienten (66%) wurden allein mit vv-ECMO behandelt (Überleben 50%), zwei (11%) mit va-ECMO (Überleben 50%). Drei Patienten (17%) wechselten im Verlauf von va- auf vv-ECMO (Überleben 33%), ein Patient (5%) von vv- auf va-ECMO (Überleben 0%). Diese Überlebensraten decken sich sehr gut mit den oben genannten Daten aus bisherigen Studien. Auch die häufigere Verwendung der vv-ECMO entspricht den oben zitierten veröffentlichten Studiendaten.

Weiterführend wird inzwischen diskutiert, ob die regelmäßige Anwendung der ECMO intra- und postoperativ bei Lungentransplantation die Wahrscheinlichkeit des Auftretens eines primären Transplantatversagens reduzieren kann [49]. Die Idee beinhaltet allerdings die Verwendung der va-ECMO; mit ihr soll ermöglicht werden, die Belastung des transplantierten Organs bei der Reperfusion zu vermindern, indem die va-ECMO einen Bypass zum Herz-Lungenkreislauf bildet. Damit soll die Auswurfmenge des Herzens in den Lungenkreislauf verringert und dadurch die Belastung für das Spenderorgan vermindert werden. Dies verringert die Wahrscheinlichkeit des Auftretens eines Reperfusionsödems.

4.3.3 ECMO bei Herzversagen

Die in bisherigen Studien über erwachsene Patienten mit Herzversagen und ECMO-Anwendung berichteten Überlebensraten bis zur Entlassung variieren zwischen 24 und 40% [3, 9, 19, 54]. Sie sind damit durchgehend niedriger als die der Patienten mit isoliertem Lungenversagen beziehungsweise der Patienten, die mit vv-ECMO behandelt wurden. Dieser Unterschied ergibt sich am ehesten aus der größeren Erkrankungsschwere bei einem zusätzlich vorhandenen Herzversagen.

Beim vorliegenden Patientenkollektiv fand sich eine Überlebensrate von 23% (2/9) für diese Subgruppe. Diese Überlebensrate erscheint - selbst im Kontext der allgemein niedrigeren Überlebensraten beim Herzversagen - eher niedrig, lässt aber unter Berücksichtigung der geringen Fallzahl nur bedingt Schlussfolgerungen bezüglich eines Abweichens von bisher veröffentlichten Studiendaten zu. Zudem war die ECMO bei den hier untersuchten Patienten mit Herzversagen stets eine „rescue“-Therapie. Im Gegensatz dazu wurden bei einigen der oben genannten

Studien mit höheren Überlebensraten auch Patienten mit der Indikation „bridge to heart transplant“ behandelt. Diese wiesen im Falle einer erfolgten Transplantation bessere Überlebenschancen auf [54]. Somit ist die Vergleichbarkeit der Zahlen eingeschränkt. Die Überlebensrate der mittels va-ECMO behandelten Patienten (16,7%) war beim untersuchten Patientenkollektiv ebenfalls niedriger als die der vv-ECMO-Patienten (40,9%). Ein statistisch signifikanter Unterschied ergab sich in dieser Analyse aber nicht.

Die Tatsache, dass die Behandlungsdiagnose „Herzversagen“ kein einheitlich definiertes Krankheitsbild darstellt und somit Patienten mit verschiedenen Grunderkrankungen (Myokardinfarkt, Patienten nach Herzoperation, Schock verschiedener Ursache und andere) mit jeweils unterschiedlicher erwarteter Überlebenswahrscheinlichkeit zu einer Gruppe zusammengefasst werden, erschwert den Vergleich mit Studiendaten. Die geringen Fallzahlen dieser Patientengruppe lassen jedoch eine genauere Differenzierung in einer unizentrischen Studie wie dieser nicht zu. Deshalb wäre es nötig, Studien mit Daten aus multizentrischen prospektiven Erhebungen oder einem multizentrischen Register wie dem Extracorporeal Life Support Organization registry [15] durchzuführen, um für die einzelnen Krankheitsbilder dieser Gruppe genauere Aussagen über die Effektivität von ECMO-Anwendungen treffen zu können.

4.3.4 ECMO als „bridge to transplant“

Die Anwendung der ECMO zur Überbrückung der Zeit bis zu einer Lungentransplantation ist ein Sonderfall der Indikationen zur ECMO. Das Überleben hängt in diesen Fällen primär von der Verfügbarkeit eines geeigneten Spenderorgans ab. Die ECMO kann hier lediglich helfen, die Zeit bis zur erwarteten Transplantation zu überbrücken und den Patienten so lange wie nötig am Leben und in einem für eine Transplantation geeigneten Zustand zu halten. Allerdings steigt mit der Dauer der Überbrückung mittels ECMO auch die Wahrscheinlichkeit sowohl von Komplikationen wie z.B. Pneumonien, Embolien oder Blutungen als auch der Entwicklung oder des Fortschreitens eines extrapulmonalen Organversagens, wodurch eine Transplantation nicht mehr möglich sein könnte. Die Dauer der Wartezeit ist also ein unabhängiger negativer prädiktiver Faktor für das Überleben bei dieser Indikation.

Es finden sich lediglich wenige Veröffentlichungen von Fallberichten mit sehr geringen Patientenzahlen zu diesem Thema, größere retrospektive oder prospektive Studien fehlen, da die Fallzahlen von Anwendungen der ECMO als Überbrückungsmaßnahme zur Lungentransplantation insgesamt sehr gering sind. Die positiven Erfahrungen einiger Zentren deuten jedoch darauf hin, dass die Notwendigkeit einer ECMO-Therapie vor Lungentransplantation zwar einen Risikofaktor für das Outcome darstellt, sie aber nicht als Kontraindikation einer Lungentransplantation gelten darf. Stattdessen kann sie gerade bei akuten Fällen eines Lungenversagens als Überbrückung zur Lungentransplantation eine lebensrettende Maßnahme sein. Nimmt man einige der neuesten Fallserien und – berichte zusammen, erhält man eine kombinierte Überlebensrate von circa 60% (6/10) für Patienten, die bis zur erfolgten Lungentransplantation mittels ECMO überbrückt wurden [18, 22, 33, 43]. Obwohl diese Daten keine allgemeinen Aussagen rechtfertigen, geben sie dennoch Hinweise darauf, dass die ECMO für Patienten, die ohne Überbrückungstherapie unausweichlich versterben würden, eine Überlebensorption darstellt, solange keine weiteren Komplikationen bis zum Erhalt eines Spenderorgans auftreten.

In der vorliegenden Studie wurden 12 Patienten mit der Indikation „bridge to transplant“ behandelt, 4 dieser Patienten (33%) erhielten eine Lungentransplantation, 3 davon überlebten bis zur Entlassung (Gesamtüberleben „bridge to transplant“: 25%; Überleben der Patienten nach erfolgter Transplantation: 75%). Die anderen 8 Patienten verstarben, bevor ein Spenderorgan verfügbar war, beziehungsweise ihr Zustand verschlechterte sich soweit, dass eine Transplantation nicht mehr möglich war. Die Todesursachen der 9 verstorbenen Patienten waren Blutungskomplikationen (n=3), Rechtsherzversagen (n=2), Multiorganversagen (n=2) und Leberversagen (n=2). Die drei überlebenden Patienten waren 15, 20 und 75 Tage an der ECMO, bis sie transplantiert wurden, der Patient der nach Transplantation verstarb, wurde 70 Tage mit der ECMO behandelt.

Von den 12 Patienten wurden 11 mittels vv-ECMO behandelt, ein Patient mit einer Lungendysplasie und pulmonaler Hypertonie mittels va-ECMO; dieser Patient verstarb vor Erhalt eines geeigneten Spenderorgans im Leberversagen.

Die Überlebensrate von 75% für die Patienten mit erhaltener Transplantation deckt sich mit den bisher veröffentlichten positiven Berichten und der oben kombinierten Überlebensrate von 60%. Die in den erwähnten Studien getroffene Annahme, dass die ECMO-Patienten mit irreversiblem Lungenschaden in hypoxischer Situation durch die Überbrückung der Zeit bis zu einer Lungentransplantation eine reelle Chance auf ein Überleben bietet, wird durch diese Zahlen bestätigt. Die Tatsache, dass in diesen Fällen eine Zeit von bis zu 75 Tagen überbrückt werden konnte, zeigt auch, dass durch die Anwendung der ECMO ausreichend lange Zeit bis zum Erhalt eines Spenderorgans gewonnen werden kann.

4.3.5 ECMO-Anlage extern

Hemmila et al. [30] fanden bei ihrem Patientenkollektiv eine Überlebensrate von 59% (58/99) bis zur Entlassung von der Intensivstation für die Patienten mit schwerem ARDS, die bereits extern mittels ECMO versorgt worden waren und unter laufender Therapie ins ECMO-Zentrum transportiert wurden.

Foley et al. fanden 2002 bei ihrer Analyse von 100 erwachsenen und pädiatrischen Patienten, die unter laufender ECMO transportiert wurden, eine Überlebensrate von 66% bis zur Entlassung [23].

Im vorliegenden untersuchten Patientenkollektiv wiesen diese Patienten eine Überlebensrate von 61,1% (11/18) auf. Die Subgruppe der Patienten mit ARDS hatte eine Überlebensrate von 64,3% (9/14). Diese Zahlen decken sich gut mit den bisher veröffentlichten Daten aus der Literatur.

Die Überlebensrate der bereits extern versorgten Patienten war bei den vorliegenden Daten signifikant höher als derer, die erst im Klinikum der LMU mittels ECMO versorgt wurden. In der besonders interessanten, weil homogeneren Gruppe der ARDS-Patienten war dieser Vorteil zwar nicht mehr signifikant, der Trend bei einer Überlebensrate von 64,3% versus 28% ($p=0,06$) aber derselbe. Die Vergleichbarkeit der beiden Gruppen hinsichtlich des Alters, der SAPS-II-Werte bei Aufnahme und der maximalen Noradrenalinindosis am Aufnahmetag spricht für eine Bedeutung dieses Merkmals für die unterschiedlichen Überlebensraten.

Bei der Betrachtung des Gesamtkollektivs ist die Bedeutung dieses Unterschieds zu relativieren, da sich die beiden Gruppen hinsichtlich der

Behandlungsdiagnosen deutlich unterscheiden. So fallen alle 19 Patienten im primären Transplantatversagen, alle 9 Patienten mit der Diagnose „Herzversagen“ und alle 7 Patienten mit der primären Behandlungsindikation „bridge to transplant“ auf die Gruppe „ECMO-Anlage intern“. Bei der alleinigen Betrachtung der Subgruppe „ARDS“ ist die Vergleichbarkeit der Gruppen allerdings deutlich größer.

Es ist nun zu diskutieren, worin die Gründe für einen eventuellen Vorteil der extern versorgten Patienten liegen können.

Ein Grund könnte sein, dass eine frühere Versorgung mittels ECMO eine geringere Zeit einer invasiven Beatmung mit hohen Spitzendrücken und Tidalvolumina sowie eine früher verbesserte Oxygenierung und Decarboxylierung des Organismus bedeutet. Dies reduziert zum einen den iatrogenen Lungenschaden und die durch diese Schädigung verursachte systemische Entzündungsreaktion. Zum anderen werden durch die bessere Versorgung mit Sauerstoff Folgeschäden an anderen Organsystemen reduziert. In den meisten Fällen dürfte es sich um einen Zeitraum von einigen Stunden handeln, den der Transport in das Klinikum der LMU gekostet haben mag.

Ein anderer Grund wäre, dass die frühere Versorgung durch das Expertenteam des ARDS-Zentrums des Klinikums der LMU einen Vorteil bedeutet, der nicht durch die ECMO selbst bedingt ist, sondern durch eine allgemein bessere intensivmedizinische Versorgung. Allerdings fehlen Anhaltspunkte, die diese These stützen. Daten über die vorherige Behandlung in externen Krankenhäusern wurden im Rahmen dieser Studie nicht erhoben.

Ein eventueller Nachteil der ECMO-Anlage bereits in externen Krankenhäusern (zum Beispiel durch Risiken des Transports) ist anhand der erhobenen Daten für das Klinikum der LMU nicht anzunehmen oder wird eventuell durch die Vorteile dieses Verfahrens überwogen. Es wurden im Beobachtungszeitraum keine schwerwiegenden Komplikationen während des Transports unter ECMO dokumentiert.

4.3.6 Beatmungszeit vor ECMO

Die Dauer der invasiven Beatmung vor Beginn der extrakorporalen Membranoxygenierung hat sich in vorhergehenden Studien als negativer prädiktiver Faktor für das Outcome herausgestellt [50]. In zahlreichen Studien

wird deshalb eine zu lange Beatmungszeit vor ECMO, meist von mehr als 7 Tagen, als Ausschlusskriterium für die Behandlung mittels ECMO angewandt [30, 48]. Die Beatmungszeit vor ECMO bewegt sich in verschiedenen Studien zur ECMO bei schwerem ARDS zwischen 1,2 [0,7; 2,9] [48] und 3,8±3,3 [30, 37] Tagen.

Die ARDS-Patienten der vorliegenden Analyse waren 1 [0,5; 7,5] Tag vor ECMO beatmet. Dabei waren die verstorbenen Patienten signifikant länger vor ECMO beatmet als die Überlebenden. Mehr als 25 Prozent der ARDS-Patienten waren länger als 7 Tage beatmet und wären somit in den oben angeführten Studien zum Großteil nicht eingeschlossen worden. Die deutlich niedrigere Überlebensrate dieser Gruppe (10% versus 51,8% bei Beatmung vor $ECMO \leq 7$ Tage) bestätigt den schon früher beobachteten negativen Einfluss einer längeren invasiven Beatmung vor ECMO-Beginn auf die Überlebenswahrscheinlichkeit. Die Tatsache, dass diese Patientengruppe mit sehr geringer Überlebenswahrscheinlichkeit im Gegensatz zu anderen Studien nicht ausgeschlossen wurde, muss bei der Betrachtung der relativ niedrigen Gesamtüberlebensrate dieser Studie berücksichtigt werden.

4.3.7 Todesursachen

Zu Beginn der ECMO-Anwendungen bei Erwachsenen war bei einem Großteil der behandelten Patienten die Todesursache durch eine verminderte Gasaustauschfunktion und Compliance aufgrund einer diffusen pulmonalen Entzündungsreaktion bedingt [60]. Dies lässt sich durch die damals noch praktizierte invasive Beatmung erklären, die die bereits existierenden Entzündungsreaktionen und Nekrosen im Lungengewebe im Sinne eines „ventilator associated lung injury“; (VALI; oder auch „ventilator induced lung injury“, VILI) noch iatrogen verstärkte und so eine Erholung des geschädigten Lungengewebes nicht zuließ.

In neueren Studien ist die häufigste Todesursache bei Patienten mit schwerem ARDS, die mittels ECMO behandelt wurden, ein Multiorganversagen (42,4% [48] - 56,9% [30]). Ein isoliertes Lungenversagen stellt einen relativen Anteil von etwa 24% [48] dar; an Herzversagen sterben etwa 8% [30] dieser Patienten. Eine neurologische Ursache wie z.B. intrakranielle Blutungen macht 12% [48] bis 14% [30] der Todesfälle bis zur Entlassung von der Intensivstation aus.

Keiner der 78 in unserer Untersuchung betrachteten Patienten verstarb an einem hypoxischen Lungenversagen, die häufigste Ursache stellte ein Multiorganversagen oder singuläres Organversagen (Herzversagen/Leberversagen) dar.

Die ECMO und die adjuvante Intensivtherapie sicherten also das Überleben in der frühen Phase des ARDS oder einer anderen Lungenschädigung mit Versagen der Gasaustauschfunktion der Lunge. Die Letalität der Patienten bis zur Entlassung von der Intensivstation blieb aber dennoch hoch. Das im weiteren Verlauf der Erkrankung auftretende (singuläre oder multiple) extrapulmonale Organversagen stellt dabei die wichtigste Todesursache und limitierende Entwicklung der zugrundeliegenden Krankheitsbilder dar.

Im Anschluss an diese Analyse stellt sich die Frage, was die zugrundeliegenden Ursachen für die Entwicklung eines singulären oder multiplen Organversagens im Kontext eines ARDS und der notwendigen Intensivtherapie sind. Dreyfuss et al. beschäftigten sich bereits 1998 mit der Frage, ob neben der beatmungsassoziierten Lungenschädigung (VILI) auch ein Multiorganversagen Folge einer invasiven maschinellen Beatmung sein könnte. Dabei betonten sie die Bedeutung eines adäquaten PEEP zur Prävention der Ausschüttung inflammatorischer Zytokine als Antwort auf das regelmäßige Kollabieren und Wiedereröffnen von Alveolen und die dabei auftretenden Scherkräfte [20].

Vor diesem Gesichtspunkt müsste die Anwendung der ECMO durch die Verringerung der Gefahr von beatmungsassoziierten Lungenschäden und den eben beschriebenen inflammatorischen Reaktionen die Wahrscheinlichkeit des Auftretens eines extrapulmonalen Organversagens verringern. Demgegenüber stehen allerdings proinflammatorische Effekte der ECMO durch den Kontakt des Blutes mit Fremdoberflächen und durch den mechanischen Stress auf die korpuskulären Blutbestandteile im ECMO-System. Diese können zu einer systemischen Entzündungsreaktion des Organismus (Systemic inflammatory response syndrome, SIRS) mit der Begünstigung von multiplen Organversagen führen. Fraglich ist also, welcher der beiden Effekte der ECMO hinsichtlich eines Multiorganversagens schwerer wiegt.

Zudem ist zu berücksichtigen, dass bei den meisten untersuchten Patienten gravierende Grunderkrankungen (Septischer Schock, Kreislaufversagen anderer Genese, Zustand nach Lungentransplantation mit Immunsuppression und andere)

vorliegen, die bereits ohne die eben beschriebenen Prozesse zu einem Multiorganversagen führen können. So kann das gehäufte Auftreten von Multiorganversagen nicht unbedingt als eine Folge der ECMO-Therapie, sondern auch als ein allgemein auftretendes Phänomen prolongierter Intensivtherapie bei schwersten Krankheitsbildern verstanden werden.

4.3.8 Beatmungseinstellungen

Ein zentraler Gesichtspunkt der Anwendung der ECMO ist es, mit ihr nicht nur die Gasaustauschfunktion der Lunge beim Lungenversagen zu ersetzen, sondern dem Organ auch die Möglichkeit zu geben, sich von den Folgen des Lungenversagens zu erholen. Außerdem wird dem Gesamtorganismus Zeit gegeben, die auslösende Grundkrankheit auszukurieren. Dies wird zum einen dadurch erreicht, dass dem Organismus durch den sichergestellten Gasaustausch ausreichend Zeit zur Regeneration gegeben wird und zusätzliche extrapulmonale Organschäden als Folge eines mangelhaften Gasaustausches vermieden werden können. Zum anderen können unter laufender ECMO weniger invasive und damit lungenschädliche Beatmungseinstellungen gewählt werden, als mit einer konventionellen Respiratortherapie nötig wären, um bei der verminderten Compliance des erkrankten Lungengewebes und der funktionellen Verkleinerung des rekrutierbaren Lungenvolumens einen ausreichenden Gasaustausch zu erreichen. In Tierversuchen und inzwischen auch in prospektiven Studien beim Menschen konnten die negativen Auswirkungen zu hoher Beatmungsdrücke [31] und Tidalvolumina [6] bei der maschinellen Beatmung gezeigt werden. Durch die funktionelle Verkleinerung des belüfteten Lungengewebes richten beim ARDS bereits „normale“ (das heißt für die gesunde Lunge des jeweiligen Patienten adäquate) Tidalvolumina durch Überdehnung der wenigen belüfteten Lungenareale weiteren Schaden am bereits durch die zugrundeliegende Erkrankung geschädigten Organ an.

Als wichtige Parameter haben sich bei der Überwachung der Beatmungsinvasivität das Tidalvolumen (bezogen auf das Ideale Körpergewicht in ml/kg) und der maximale inspiratorische Beatmungsdruck herausgestellt. Aktuelle Empfehlungen sind nicht einheitlich, nennen aber meist Tidalvolumina in einem Bereich von ≤ 6 ml/kg IKG [2, 6] und einen maximalen Beatmungsdruck

von möglichst $< 20 \text{ cmH}_2\text{O}$ über dem PEEP Niveau [2], beziehungsweise $< 30 \text{ cmH}_2\text{O}$ [6, 31] als erstrebenswerte und lungenprotektive Einstellungen.

Im vorliegenden Datensatz lagen bei über der Hälfte der Patienten die Tidalvolumina vor ECMO-Anlage über diesem empfohlenen Bereich. Nach ECMO-Beginn konnten die Tidalvolumina auf mediane Werte unter 5ml/kg IKG gesenkt werden. Am Ende und am Tag nach Abschluss der ECMO-Behandlung lagen die mittleren Beatmungswerte wieder über dem empfohlenen Niveau. Dies lässt sich zum einen dadurch erklären, dass die ECMO-Therapie aufgrund der hohen Nebenwirkungsraten und der Invasivität des Verfahrens stets möglichst früh beendet werden sollte, selbst wenn die Empfehlungen der Beatmungsinvasivität noch nicht eingehalten werden konnten, die allgemeine Situation und Prognose des Patienten aber einen sogenannten Auslassversuch beziehungsweise die endgültige Beendigung der ECMO zulässt. Zum anderen wurden am Tag nach Beendigung der ECMO-Therapie bereits 13 der 78 Patienten mit CPAP beatmet. Bei diesem unterstützenden, nicht-invasiven Beatmungsverfahren können die Tidalvolumina nicht kontrolliert werden, da sie vom Patienten selbst bestimmt werden.

Der maximale Beatmungsdruck P_{insp} lag mit im Mittel 37 cmH₂O vor ECMO-Beginn bei mehr als 75% der Patienten über den erwähnten Empfehlungen. Nach Einleitung der ECMO konnte der nötige Beatmungsdruck bereits nach 4 Stunden auf im Mittel 31 cmH₂O reduziert werden.

Diese Daten zeigen, dass das Konzept der lungenprotektiven Beatmung unter der Anwendung der ECMO in den meisten der untersuchten Fälle auch tatsächlich realisiert werden konnte.

4.3.9 Intermittierende Bauchlagerung

In der Therapie des akuten Lungenversagens stellt die temporäre Bauchlagerung eine häufig diskutierte zusätzliche Therapiemaßnahme dar. Durch diese Maßnahme sollen in Rückenlage minder belüftete, also atelektatische Lungenareale rekrutiert werden, das Ventilations-/ Perfusionsverhältnis der Lungen und insgesamt der Gasaustausch des Patienten verbessert werden.

In Studien zur Anwendung intermittierender Bauchlagerung beim ALI / ARDS konnte eine Verbesserung des Oxygenierungsindex bei einem Großteil der

Patienten gezeigt werden. Jedoch war ein Effekt auf die Überlebensrate der Patienten nicht erkennbar [25]. Eine neuere Metaanalyse zu diesem Thema aus dem Jahr 2011 legt allerdings einen signifikanten Überlebensvorteil durch dieses Therapieverfahren für ein enger gefasstes Kollektiv von Patienten mit schwerem ARDS ($\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 < 100 \text{ mmHg}$) nahe [1]. Für die Anwendung intermittierender Bauchlagerung beim ARDS unter ECMO-Therapie existieren kaum Daten. Es gibt lediglich einzelne Fallbeispiele der erfolgreichen Anwendung der Bauchlagerungstherapie unter prolongierter ECMO [44].

In der Subgruppe der 39 untersuchten ARDS-Patienten dieser Arbeit zeigte sich ein signifikanter Überlebensvorteil der Patienten, die mittels intermittierender Bauchlagerung behandelt worden waren. Die beiden Patientengruppen unterschieden sich dabei hinsichtlich des Alters, des SAPS-II und des APACHE II-Werts bei Aufnahme nicht signifikant voneinander. Die Beatmungszeit vor ECMO-Anlage, die als negativ prädiktiver Faktor für das Outcome bekannt ist, war dabei mit durchschnittlich 5,5 Tagen für die nicht mittels Bauchlagerung behandelten Patienten höher als bei den mit intermittierender Bauchlagerung behandelten Patienten mit 1,5 Tagen, was jedoch ebenfalls keinen signifikanten Unterschied bedeutete.

Es bleibt offen, ob die intermittierende Bauchlagerung als Grund für die höhere Überlebensrate dieser Patienten gesehen werden kann. Möglich wäre auch, dass die Patienten, die nicht mittels Bauchlagerung behandelt wurden, eine so schlechte Prognose hatten, dass diese Therapiemaßnahme nicht in Erwägung gezogen wurde beziehungsweise Komorbiditäten (z.B. Leberinsuffizienz, kein definitiver Thoraxverschluss nach Herz- oder Thoraxchirurgie) als Kontraindikation zur Bauchlagerung bestanden, die als Ursache für die schlechtere Prognose zu sehen wären. Die Kausalität wäre dann umgekehrt: Die Patienten hätten aufgrund eines fortgeschrittenen Multiorganversagens eine äußerst schlechte Prognose gehabt, woraufhin ein weiterer Therapieversuch mittels Bauchlagerung nicht unternommen wurde beziehungsweise eine Kontraindikation dazu bestand. Das Fehlen eines Therapieversuchs mittels intermittierender Bauchlagerung wäre dann ebenso wie die geringe Überlebenswahrscheinlichkeit gemeinsame Folge dieser Komorbiditäten. Retrospektiv ist dies allerdings nicht sicher festzustellen. Es bleibt aber immerhin zu vermuten, dass auch die ARDS-Patienten unter ECMO-Therapie – die ja in die

von Abroug et al. genannte Gruppe der Patienten mit schwerem ARDS fallen, die davon zu profitieren scheint [1] - durch die Anwendung intermittierender Bauchlagerung einen Überlebensvorteil erhalten könnten.

4.4 Einschränkungen / Methodische Schwächen

Die Daten der vorliegenden Untersuchung wurden retrospektiv aus Patientenakten und elektronischen Dokumenten gewonnen. Die Probleme retrospektiver Analysen sind hinlänglich bekannt. Einmal vorhandene Lücken in der Dokumentation sind nicht mehr zu beheben und schmälern die Aussagekraft der Untersuchung. Eine zusätzliche Erschwernis einer Datenerhebung, die zu einem großen Teil auf papiernen Akten beruht, ist die Tatsache, dass in einem großen Krankenhausbetrieb wie dem Klinikum der LMU immer wieder Akten nicht auffindbar sind, weil verschiedene Abteilungen sich ihrer für Studien oder zur Dokumentation bedienen.

Die Vorteile dieser Studienart liegen in der Möglichkeit, mit relativ geringen finanziellen und personellen Ressourcen ein großes Spektrum an Parametern über einen relativ langen Zeitraum hinweg zu gewinnen. Für unsere Arbeit mit dem Ziel einer explorativen Analyse der mittels ECMO behandelten Patienten eignete sich dieser Studientyp daher gut. Wir konnten Daten aus einem relativ großen Zeitraum von 5 Jahren untersuchen und damit auch eine zufriedenstellende Patientenanzahl für statistische Analysen erreichen. Somit war es möglich, einen Überblick über die ECMO-Patienten der Klinik für Anaesthesiologie des Klinikums Großhadern zu gewinnen.

Nichtsdestotrotz bleibt einschränkend zu bemerken, dass für eine höhere Datenqualität eine prospektive Datenerhebung der ECMO- und ARDS-Patienten in Zukunft wünschenswert wäre. Dabei könnte das begonnene Register fortgeführt und weiterentwickelt werden und die vorgelegten Ergebnisse als Ausgangspunkt für weitere Analysen dienen.

Besonders schwierig erschien es bei der Datenerhebung, verlässliche Werte des Gewichts und der Größe der Intensivpatienten zu ermitteln. Es fiel während der Recherche auf, dass die Dokumentation dieser Daten in den Patientenkurven sehr lückenhaft war. Oftmals konnten die Daten nur indirekt über Befunde der

Nierenfunktionsmessung oder Narkoseprotokolle ermittelt werden. Es ist davon auszugehen, dass diese Werte häufig Schätzwerte sind, da sehr häufig „runde“ Werte angegeben waren. Bereits in früheren Studien wurde auf die Schwierigkeit hingewiesen, Gewicht und Größe bei Intensivpatienten zu bestimmen und gezeigt, dass Schätzungen zumeist sehr ungenaue Werte liefern [39]. Diese Parameter sind jedoch wichtig für genaue Diagnostik und Therapie. Neben der genauen Berechnung der oben erwähnten glomerulären Filtrationsrate (GFR) und exakter Medikamentendosierungen sind sie gerade bei den untersuchten Patienten im akuten Lungenversagen für die Berechnung der geeigneten Tidalvolumina entscheidend.

Deshalb erscheint es erstrebenswert, ein System zur Größen- und Gewichtsbestimmung auf Intensivstationen zu installieren. Dieses sollte möglichst geringen finanziellen und zeitlich-personellen Aufwand benötigen und die restliche Patientenversorgung nicht beeinträchtigen (Umlagerungen, Gefahr von Diskonnektionen). Freitag et al. verglichen 2010 mehrere Messvorrichtungen und kamen zu dem Schluss, dass geeignete und effektive Vorrichtungen existieren und deshalb eingesetzt werden sollten [24].

5 Zusammenfassung

In der vorliegenden Arbeit wurde das Outcome der in den Jahren 2005 – 2009 an der Klinik für Anaesthesiologie des Klinikums Großhadern mittels extrakorporaler Membranoxygenierung (ECMO) behandelten Patienten retrospektiv analysiert und die Ergebnisse im Sinne einer Qualitätskontrolle mit bisher in der Fachliteratur veröffentlichten Daten verglichen. Dabei wurden verschiedene Subgruppen des Patientenkollektivs hinsichtlich der Behandlungsdiagnosen und bekannter oder vermuteter Prognosefaktoren unterschieden.

Analysiert wurden Daten von insgesamt 78 Patienten mit einem Alter von im Mittel 49 Jahren.

Die Gesamtüberlebensrate betrug 37,2%. Die Überlebensrate für die verschiedenen Subgruppen betrug 41% für die ARDS-Patienten, 45% für Patienten im primären Transplantantversagen, 25% für Patienten mit der Behandlungsdiagnose „bridge to transplant“ und 23% für Patienten mit isoliertem Herz- oder kombiniertem Herz-Lungenversagen. Unter Berücksichtigung der oft strengeren Ausschlusskriterien vieler vergleichbarer Studien entsprachen diese Überlebensraten im Wesentlichen denen bisher veröffentlichter Studienergebnisse.

Die Beatmungszeit vor Beginn der ECMO bestätigte sich als negativ prädiktiver Faktor für das Überleben einer ECMO-Therapie.

In der Subgruppe „bridge to transplant“ zeigten die Ergebnisse, dass Patienten auch über mehrere Wochen bis zu einer Lungentransplantation mittels ECMO versorgt werden können und nach erfolgter Transplantation realistische Überlebenschancen zu haben scheinen.

Die häufigste Todesursache der verstorbenen ECMO-Patienten stellte ein Multiorganversagen dar. Dieses im Allgemeinen auch als Komplikation einer anderen prolongierten Intensivtherapie bekannte Phänomen gilt es in der Zukunft weiter zu untersuchen, um pathophysiologische Ursachen für die Organdysfunktionen bei prolongierter ECMO noch besser zu verstehen.

Anschließend an die vorliegende retrospektive Arbeit erscheint es erstrebenswert, in Zukunft ein prospektives ECMO- beziehungsweise ARDS-Register mit allen an der Klinik für Anaesthesiologie behandelten ECMO- beziehungsweise ARDS-

Patienten anzulegen. Dabei könnte das in dieser Arbeit entwickelte Datenregister als Vorlage dienen und die gewonnenen Daten mit den hier vorgestellten Daten verglichen werden. Dies würde die Datenqualität steigern und könnte außerdem Hinweise auf weitere, in der vorliegenden Arbeit noch nicht ersichtlich gewordene Zusammenhänge offenlegen.

6 Verzeichnis der Tabellen, Abbildungen und Abkürzungen

6.1 Tabellen

Tab.1:	Anzahl der dokumentierten Patienten zu den Beobachtungszeitpunkten	27
Tab.2:	Übersicht Subgruppen Behandlungsdiagnose	30
Tab.3:	Indikationen und Überlebensraten.....	37
Tab.4:	Überlebensraten der verschiedenen Altersgruppen	38
Tab.5:	Subgruppe „ARDS“: Überlebensraten der verschiedenen Altersgruppen.....	38
Tab.6:	Subgruppe „ARDS“: Beatmungsdauer vor ECMO-Anlage und Überleben.....	39
Tab.7:	ECMO-Anlage intern/extern und Überleben.....	40
Tab.8:	Subgruppe „ARDS“: ECMO-Anlage intern/extern und Überleben	40
Tab.9:	Vorerkrankungen und Überleben	42
Tab.10:	Adjunktive Therapiemaßnahmen und Überleben.....	43
Tab.11:	Subgruppe „ARDS “: Adjunktive Therapiemaßnahmen und Überleben	43
Tab.12:	Analyse der ARDS-Patienten mit und ohne Anwendung intermittierender Bauchlagerung	44
Tab.13:	Überlebensrate der Patienten mit aufgetretenen Komplikationen	44
Tab.14:	SAPS-II-Werte des Gesamtkollektivs, der Überlebenden und Verstorbenen am Aufnahmetag in den verschiedenen Diagnosegruppen	45
Tab.15:	APACHE II-Werte des Gesamtkollektivs, der Überlebenden und der Verstorbenen am Aufnahmetag in den verschiedenen Diagnosegruppen	47

6.2 Abbildungen

Abb.1:	Aufbau eines veno-venösen ECMO-Systems (vv-ECMO).....	10
Abb.2:	Aufbau eines veno-arteriellen ECMO-Systems (va-ECMO)	10
Abb.3:	Anzahl der ECMO-Patienten in den untersuchten Kalenderjahren.....	28
Abb.4:	Histogramm der Altersverteilung der Patienten.....	29
Abb.5:	Häufigkeit der dokumentierten Vorerkrankungen	31
Abb.6:	Boxplot der Beatmungszeiten vor ECMO-Anlage in den verschiedenen Behandlungsgruppen.....	33
Abb.7:	Aufgetretene Komplikationen während Extrakorporaler Membranoxygenierung.....	35
Abb.8:	Outcome der verschiedenen Behandlungsgruppen	37
Abb.9:	Mediane der Lung injury scores der Gesamtheit, der Überlebenden und der Verstorbenen zu den Beobachtungszeitpunkten	45
Abb.10:	Mediane der SOFA-Scores der Gesamtheit, der Überlebenden und der Verstorbenen zu den Beobachtungszeitpunkten.....	46

Abb.11: Mediane des maximalen Beatmungsdrucks (P_{insp}) [mbar] des Gesamtkollektivs, der Überlebenden und der Verstorbenen zu den Beobachtungszeitpunkten	47
Abb.12: Mediane der Tidalvolumina pro kg Ideales Körpergewicht (V_{texp} / IKG) [ml/kg] des Gesamtkollektivs, der Überlebenden und der Verstorbenen zu den Beobachtungszeitpunkten	48

6.3 Abkürzungen

ALI	Acute lung injury
APACHE II	Acute Physiology and Chronic Health Evaluation II – Score
aPTT	aktivierte partielle Thromboplastinzeit
ARDS	Acute respiratory distress syndrome
BE	Base excess
CRP	C-reaktives Protein
ECMO	Extrakorporale Membranoxygenierung
EK	Erythrozytenkonzentrat
FFP	Fresh-Frozen-Plasma
FiO_2	inspiratorische Sauerstoffkonzentration
GCS	Glasgow-Coma-Scale
Hb	Hämoglobin
IKG	Ideales Körpergewicht
Il-6	Interleukin 6
iLA	interventional lung assist
KG	Körpergewicht
LIS	Lung injury score, Murray-Score
LMU	Ludwig-Maximilians-Universität
MARS	Molecular Adsorbents Recirculating System
$P_a\text{CO}_2$	arterieller Kohlenstoffdioxidpartialdruck
$P_a\text{O}_2$	arterieller Sauerstoffpartialdruck
$P_a\text{O}_2/\text{FiO}_2$	Oxygenierungsindex, Horowitzindex
PEEP	positiv endexspiratorischer Druck
P_{insp}	inspiratorischer Spitzendruck
P_{mean}	inspiratorischer Mitteldruck
SAPS-II	New Simplified Acute Physiology Score
SOFA-Score	Sequential Organ Failure Assessment Score
TK	Thrombozytenkonzentrat
va	veno-arteriell
V_{texp}	exspiratorisches Tidalvolumen
vv	veno-venös

7 Literaturverzeichnis

1. Abroug F, Ouanes-Besbes L, Dachraoui F et al. (2011) An updated study-level meta-analysis of randomised controlled trials on proning in ARDS and acute lung injury. *Crit Care* 15:R6
2. Amato MB, Barbas CS, Medeiros DM et al. (1998) Effect of a protective-ventilation strategy on mortality in the acute respiratory distress syndrome. *N Engl J Med* 338:347-354
3. Anderson H, 3rd, Steimle C, Shapiro M et al. (1993) Extracorporeal life support for adult cardiorespiratory failure. *Surgery* 114:161-172; discussion 172-163
4. Andrews AF, Zwischenberger JB, Cilley RE et al. (1987) Venovenous extracorporeal membrane oxygenation (ECMO) using a double-lumen cannula. *Artificial organs* 11:265-268
5. Anonymous (1996) UK collaborative randomised trial of neonatal extracorporeal membrane oxygenation. UK Collaborative ECMO Trail Group. *Lancet* 348:75-82
6. Anonymous (2000) Ventilation with lower tidal volumes as compared with traditional tidal volumes for acute lung injury and the acute respiratory distress syndrome. The Acute Respiratory Distress Syndrome Network. *N Engl J Med* 342:1301-1308
7. Ashbaugh DG, Bigelow DB, Petty TL et al. (1967) Acute respiratory distress in adults. *Lancet* 2:319-323
8. Australia, New Zealand Extracorporeal Membrane Oxygenation Influenza I, Davies A et al. (2009) Extracorporeal Membrane Oxygenation for 2009 Influenza A(H1N1) Acute Respiratory Distress Syndrome. *JAMA* 302:1888-1895
9. Bartlett RH, Roloff DW, Custer JR et al. (2000) Extracorporeal life support: the University of Michigan experience. *JAMA* 283:904-908
10. Bein T, Zimmermann M, Philipp A et al. (2011) Addition of acetylsalicylic acid to heparin for anticoagulation management during pumpless extracorporeal lung assist. *ASAIO J* 57:164-168
11. Bernard GR, Artigas A, Brigham KL et al. (1994) The American-European Consensus Conference on ARDS. Definitions, mechanisms, relevant outcomes, and clinical trial coordination. *Am J Respir Crit Care Med* 149:818-824
12. Bigelow WG, Lindsay WK, Greenwood WF (1950) Hypothermia; its possible role in cardiac surgery: an investigation of factors governing survival in dogs at low body temperatures. *Ann Surg* 132:849-866
13. Bindl L, Buderus S, Dahlem P et al. (2003) Gender-based differences in children with sepsis and ARDS: the ESPNIC ARDS Database Group. *Intensive Care Med* 29:1770-1773
14. Bone RC, Balk RA, Cerra FB et al. (1992) Definitions for sepsis and organ failure and guidelines for the use of innovative therapies in sepsis. The ACCP/SCCM Consensus Conference Committee. American College of Chest Physicians/Society of Critical Care Medicine. *Chest* 101:1644-1655
15. Brogan TV, Thiagarajan RR, Rycus PT et al. (2009) Extracorporeal membrane oxygenation in adults with severe respiratory failure: a multi-center database. *Intensive Care Med* 35:2105-2114

16. Brun-Buisson C, Minelli C, Bertolini G et al. (2004) Epidemiology and outcome of acute lung injury in European intensive care units. Results from the ALIVE study. *Intensive Care Med* 30:51-61
17. Christie JD, Sager JS, Kimmel SE et al. (2005) Impact of primary graft failure on outcomes following lung transplantation. *Chest* 127:161-165
18. Dolch ME, Frey L, Hatz R et al. (2010) Extracorporeal membrane oxygenation bridging to lung transplant complicated by heparin-induced thrombocytopenia. *Exp Clin Transplant* 8:329-332
19. Doll N, Kiai B, Borger M et al. (2004) Five-year results of 219 consecutive patients treated with extracorporeal membrane oxygenation for refractory postoperative cardiogenic shock. *Ann Thorac Surg* 77:151-157; discussion 157
20. Dreyfuss D, Saumon G (1998) From ventilator-induced lung injury to multiple organ dysfunction? *Intensive Care Med* 24:102-104
21. Fischer S, Bohn D, Rycus P et al. (2007) Extracorporeal membrane oxygenation for primary graft dysfunction after lung transplantation: analysis of the Extracorporeal Life Support Organization (ELSO) registry. *J Heart Lung Transplant* 26:472-477
22. Fischer S, Hoeper MM, Tomaszek S et al. (2007) Bridge to lung transplantation with the extracorporeal membrane ventilator Novalung in the veno-venous mode: the initial Hannover experience. *ASAIO J* 53:168-170
23. Foley DS, Pranikoff T, Younger JG et al. (2002) A review of 100 patients transported on extracorporeal life support. *ASAIO J* 48:612-619
24. Freitag E, Edgecombe G, Baldwin I et al. (2010) Determination of body weight and height measurement for critically ill patients admitted to the intensive care unit: A quality improvement project. *Aust Crit Care* 23:197-207
25. Gattinoni L, Tognoni G, Pesenti A et al. (2001) Effect of prone positioning on the survival of patients with acute respiratory failure. *N Engl J Med* 345:568-573
26. Gibbon JH, Jr. (1954) Application of a mechanical heart and lung apparatus to cardiac surgery. *Minn Med* 37:171-185; passim
27. Glassman LR, Keenan RJ, Fabrizio MC et al. (1995) Extracorporeal membrane oxygenation as an adjunct treatment for primary graft failure in adult lung transplant recipients. *J Thorac Cardiovasc Surg* 110:723-726; discussion 726-727
28. Haneya A, Philipp A, Diez C et al. (2012) A 5-year experience with cardiopulmonary resuscitation using extracorporeal life support in non-postcardiotomy patients with cardiac arrest. *Resuscitation* 83:1331-1337
29. Hartwig MG, Appel JZ, 3rd, Cantu E, 3rd et al. (2005) Improved results treating lung allograft failure with venovenous extracorporeal membrane oxygenation. *Ann Thorac Surg* 80:1872-1879; discussion 1879-1880
30. Hemmila MR, Rowe SA, Boules TN et al. (2004) Extracorporeal Life Support for Severe Acute Respiratory Distress Syndrome in Adults. *Transactions of the ... Meeting of the American Surgical Association* CXXII:193-205
31. Hickling KG, Walsh J, Henderson S et al. (1994) Low mortality rate in adult respiratory distress syndrome using low-volume, pressure-limited ventilation with permissive hypercapnia: a prospective study. *Crit Care Med* 22:1568-1578

32. Hsu HH, Ko WJ, Chen JS et al. (2008) Extracorporeal membrane oxygenation in pulmonary crisis and primary graft dysfunction. *J Heart Lung Transplant* 27:233-237
33. Jackson A, Cropper J, Pye R et al. (2008) Use of extracorporeal membrane oxygenation as a bridge to primary lung transplant: 3 consecutive, successful cases and a review of the literature. *J Heart Lung Transplant* 27:348-352
34. Jardin F, Vieillard-Baron A (2007) Is there a safe plateau pressure in ARDS? The right heart only knows. *Intensive Care Med* 33:444-447
35. Khoshbin E, Roberts N, Harvey C et al. (2005) Poly-Methyl Pentene Oxygenators Have Improved Gas Exchange Capability and Reduced Transfusion Requirements in Adult Extracorporeal Membrane Oxygenation. *ASAIO Journal* 51:281-287
36. Knaus WA, Draper EA, Wagner DP et al. (1985) APACHE II: a severity of disease classification system. *Crit Care Med* 13:818-829
37. Kolla S, Awad SS, Rich PB et al. (1997) Extracorporeal life support for 100 adult patients with severe respiratory failure. *Ann Surg* 226:544-564; discussion 565-546
38. Le Gall JR, Lemeshow S, Saulnier F (1993) A new Simplified Acute Physiology Score (SAPS II) based on a European/North American multicenter study. *JAMA* 270:2957-2963
39. Leary TS, Milner QJ, Niblett DJ (2000) The accuracy of the estimation of body weight and height in the intensive care unit. *Eur J Anaesthesiol* 17:698-703
40. Morris AH, Wallace CJ, Menlove RL et al. (1994) Randomized clinical trial of pressure-controlled inverse ratio ventilation and extracorporeal CO₂ removal for adult respiratory distress syndrome. *Am J Respir Crit Care Med* 149:295-305
41. Müller T, Philipp A, Luchner A et al. (2009) A new miniaturized system for extracorporeal membrane oxygenation in adult respiratory failure. *Critical Care* 13:R205
42. Murray JF, Matthay MA, Luce JM et al. (1988) An expanded definition of the adult respiratory distress syndrome. *Am Rev Respir Dis* 138:720-723
43. Nosotti M, Rosso L, Palleschi A et al. (2010) Bridge to lung transplantation by venovenous extracorporeal membrane oxygenation: a lesson learned on the first four cases. *Transplant Proc* 42:1259-1261
44. Otterspoor LC, Smit FH, Van Laar TJ et al. (2012) Prolonged use of extracorporeal membrane oxygenation combined with prone positioning in patients with acute respiratory distress syndrome and invasive Aspergillosis. *Perfusion* 27:335-337
45. Paden ML, Conrad SA, Rycus PT et al. (2013) Extracorporeal Life Support Organization Registry Report 2012. *ASAIO J* 59:202-210
46. Pai MP, Paloucek FP (2000) The origin of the "ideal" body weight equations. *Ann Pharmacother* 34:1066-1069
47. Peek GJ, Moore HM, Moore N et al. (1997) Extracorporeal membrane oxygenation for adult respiratory failure. *Chest* 112:759-764
48. Peek GJ, Mugford M, Tiruvoipati R 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. *Lancet* 374:1351-1363

49. Pereszlenyi A, Lang G, Steltzer H et al. (2002) Bilateral lung transplantation with intra- and postoperatively prolonged ECMO support in patients with pulmonary hypertension. *Eur J Cardiothorac Surg* 21:858-863
50. Pranikoff T, Hirschl RB, Steimle CN et al. (1997) Mortality is directly related to the duration of mechanical ventilation before the initiation of extracorporeal life support for severe respiratory failure. *Crit Care Med* 25:28-32
51. Prekker ME, Nath DS, Walker AR et al. (2006) Validation of the proposed International Society for Heart and Lung Transplantation grading system for primary graft dysfunction after lung transplantation. *J Heart Lung Transplant* 25:371-378
52. Rubenfeld GD (2003) Epidemiology of acute lung injury. *Crit Care Med* 31:S276-284
53. Rubenfeld GD, Caldwell E, Peabody E et al. (2005) Incidence and outcomes of acute lung injury. *N Engl J Med* 353:1685-1693
54. Smedira NG, Moazami N, Golding CM et al. (2001) Clinical experience with 202 adults receiving extracorporeal membrane oxygenation for cardiac failure: survival at five years. *J Thorac Cardiovasc Surg* 122:92-102
55. Team RDC (2011) R: A Language and Environment for Statistical Computing. In, Vienna, Austria
56. Toomasian JM, Snedecor SM, Cornell RG et al. (1988) National experience with extracorporeal membrane oxygenation for newborn respiratory failure. Data from 715 cases. *ASAIO Trans* 34:140-147
57. Vincent JL, Moreno R, Takala J et al. (1996) The SOFA (Sepsis-related Organ Failure Assessment) score to describe organ dysfunction/failure. On behalf of the Working Group on Sepsis-Related Problems of the European Society of Intensive Care Medicine. *Intensive Care Med* 22:707-710
58. Wichmann MW, Inthorn D, Andress HJ et al. (2000) Incidence and mortality of severe sepsis in surgical intensive care patients: the influence of patient gender on disease process and outcome. *Intensive Care Med* 26:167-172
59. Wichmann MW, Zellweger R, Demaso CM et al. (1996) Mechanism of immunosuppression in males following trauma-hemorrhage. Critical role of testosterone. *Arch Surg* 131:1186-1191; discussion 1191-1182
60. Zapol WM, Snider MT, Hill JD et al. (1979) Extracorporeal membrane oxygenation in severe acute respiratory failure. A randomized prospective study. *JAMA* 242:2193-2196

8 Erklärung

Hiermit erkläre ich, dass ich die Dissertation selbstständig angefertigt habe und mich außer der angegebenen Hilfsmittel keiner weiteren Hilfsmittel bedient habe. Alle Erkenntnisse, die aus dem Schrifttum ganz oder annähernd übernommen wurden, sind als solche kenntlich gemacht und nach ihrer Herkunft unter Bezeichnung der Fundstelle einzeln nachgewiesen.

Die hier vorgelegte Dissertation wurde nicht in gleicher oder ähnlicher Form bei einer anderen Stelle zur Erlangung eines akademischen Grades eingereicht.

Matthias Brackmann