

Aus der  
Universitätsklinik für Anaesthesiologie und Intensivmedizin

**Einfluss der extrakorporalen Membranoxygenierung auf das  
Outcome des Acute Respiratory Distress Syndrome**

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

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

**vorgelegt von  
Angermair, Johannes Patrick**

**2025**

Dekan: Professor Dr. B. Pichler

1. Berichterstatter: Privatdozent Dr. M. Köppen

2. Berichterstatter: Professor Dr. A. Straub

Tag der Disputation: 21.02.2025



## **Inhaltsverzeichnis**

Abkürzungsverzeichnis .....	8
Abbildungsverzeichnis .....	11
Tabellenverzeichnis .....	12
<b>1. Einleitung .....</b>	<b>15</b>
1.1. ARDS .....	15
1.1.1. Definition und Ätiologie .....	15
1.1.2. Diagnosekriterien .....	16
1.1.3. Epidemiologie .....	19
1.1.4. Pathologie .....	21
1.1.5. Therapie .....	26
1.2. ECMO .....	33
1.2.1. Geschichte der ECMO .....	33
1.2.2. Extrakorporale Membranoxygenierung bei ARDS .....	33
1.2.3. Anwendung der ECMO .....	37
1.2.4. Komplikationen .....	39
1.2.5. Indikationen und Kontraindikationen .....	40
1.3. Fragestellung .....	41
<b>2. Material und Methoden .....</b>	<b>42</b>

2.1. Zulassung .....	42
2.2. Patientenpopulation .....	42
2.3. Kriterien für eine ECMO-Therapie .....	42
2.4. ECMO-Therapie .....	43
2.5. Datenerfassung .....	43
2.6. Statistische Analyse .....	44
2.7. Endpunkte .....	45
<b>3. Ergebnisse .....</b>	<b>46</b>
3.1. Kohortenanalyse konventionelle Therapie vs. ECMO-Therapie .....	46
3.1.1. Patientenkollektiv der Kohortenanalyse .....	46
3.1.2. Demographische Daten der Kohorten .....	47
3.1.3. Schweregrad und Ätiologie des ARDS .....	48
3.1.4. Verteilung von Vorerkrankungen in den Kohorten .....	49
3.1.5. Endpunkte von konventioneller Therapie vs. ECMO-Therapie ...	51
3.1.6. Univariable und Multivariable Analysen .....	52
3.2. Propensity-Score-Matching .....	54
3.2.1. Patientenkollektiv nach Propensity-Score-Matching .....	55
3.2.2. Schweregrad und Ätiologie des ARDS nach Propensity-Score- Matching .....	56
3.2.3. Verteilung von Vorerkrankungen nach Propensity-Score-	

Matching .....	57
3.2.4. Endpunkte nach Propensity-Score-Matching .....	58
3.3. Kohortenanalyse der Überlebenden und Verstorbenen mit	
ECMO-Therapie .....	59
3.3.1. Demographische Daten von Überlebenden und Verstorbenen mit	
ECMO .....	59
3.3.2. Schweregrad und Ätiologie des ARDS von Überlebenden und	
Verstorbenen .....	60
3.3.3. Vorerkrankungen der Überlebenden und Verstorbenen mit	
ECMO-Therapie .....	61
3.3.4. Einfluss des eingesetzten ECMO-Modells auf die Mortalität .....	62
3.3.5. Kreislaufaktive Medikation in der ECMO-Kohorte .....	63
3.3.6. Transfusionen und Substitution von Albumin in der ECMO-	
Kohorte .....	64
3.3.7. Univariable Analyse .....	64
<b>4. Diskussion .....</b>	<b>67</b>
<b>5. Zusammenfassung .....</b>	<b>74</b>
<b>6. Literaturverzeichnis .....</b>	<b>76</b>
<b>7. Erklärung zum Eigenanteil .....</b>	<b>80</b>

**8. Danksagung .....81**

**9. Lebenslauf .....82**

## Abkürzungsverzeichnis

AEC I	Alveolarepithelzelle/Pneumozyt Typ I
AEC II	Alveolarepithelzelle/Pneumozyt Typ II
AECC	American-European Consensus Conference
ALI	Acute Lung Injury
ANG 1/2	Angiopoietin 1/2
APACHE II	Acute Physiology And Chronic Health Evaluation II
AQP 5	Aquaporin 5
ARDS	Acute Respiratory Distress Syndrome
ATS	American Thoracic Society
BMI	Body-Mass-Index
COPD	Chronic Obstructive Pulmonary Disease
DAD	Diffuse Alveolar Damage
ECCO <sub>2</sub> R	Extrakorporale CO <sub>2</sub> -Elimination
ECMO	Extracorporeal Membrane Oxygenation
ELSO	Extracorporeal Life Support Organization
ESICM	European Society of Intensive Care Medicine
FiO <sub>2</sub>	inspiratorische Sauerstofffraktion
HFOV	High-Frequency Oscillatory Ventilation
IBW	Ideal Body Weight

ICD-10	International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems
ICU	Intensive Care Unit
IFN- $\gamma$	Interferon- $\gamma$
IL-6	Interleukin-6
IL-8	Interleukin-8
iNO	Inhalatives Stickstoffmonoxid
IRDS	Infant Respiratory Distress Syndrome
PAI-1	Plasminogen-Aktivator-Inhibitor-1
PaO <sub>2</sub>	arterieller Sauerstoffpartialdruck
PaO <sub>2</sub> /FiO <sub>2</sub>	Oxygenierungs-/Horovitzindex
PCWP	Pulmonary Capillary Wedge Pressure
PDMS	Patientendatenmanagementsystem
PEEP	Positive End-Expiratory Pressure
PSM	Propensity-Score-Matching
SAPS II	Simplified Acute Physiology Score II
SOFA-Score	Sequential Organ Failure Assessment Score
sTNFR-1	löslicher Tumor-Nekrose-Faktor-Rezeptor 1
TNF	Tumor-Nekrose-Faktor
TRALI	Transfusion Related Acute Lung Injury/ Transfusionsassoziiertes akutes Lungenversagen

va-ECMO

ECMO mit venöser Entnahme und  
arterieller Rückgabe

vv-ECMO

ECMO mit venöser Entnahme und venöser  
Rückgabe

VILI

Ventilator-Induced Lung Injury

## **Abbildungsverzeichnis**

<b>Abbildung 1:</b> Die exsudative Phase des ARDS (modifiziert nach [9]) .....	<b>22</b>
<b>Abbildung 2:</b> Proliferative und fibrotische Phase des ARDS (modifiziert nach [9]) ...	<b>24</b>
<b>Abbildung 3:</b> Therapiestufen des ARDS (modifiziert nach [58]) .....	<b>32</b>
<b>Abbildung 4a:</b> Mortalität und Inzidenz der ECMO-Therapie in Deutschland (modifiziert nach [72]) .....	<b>35</b>
<b>Abbildung 4b:</b> Durchschnittliche Dauer der vv-ECMO-Therapie, Mortalität in Abhängigkeit von Alter und Therapiedauer im Jahr 2014 in Deutschland (modifiziert nach [72]) .....	<b>36</b>
<b>Abbildung 5:</b> Funktionsweise ECMO [73] .....	<b>37</b>
<b>Abbildung 6:</b> Kanülierung der vv-ECMO [73] .....	<b>38</b>
<b>Abbildung 7:</b> Patientenkollektive .....	<b>46</b>
<b>Abbildung 8:</b> Patientenselektion für Propensity-Score-Matching .....	<b>54</b>

## **Tabellenverzeichnis**

<b>Tabelle 1:</b> Risikofaktoren des ARDS (gemäß Berlin-Definition, eTable 1 [1]) .....	<b>15</b>
<b>Tabelle 2:</b> AECC-Definition und Limitationen, Anpassung in Berlin-Definition (modifiziert nach [1]) .....	<b>16</b>
<b>Tabelle 3:</b> Berlin-Definition des Acute Respiratory Distress Syndrome (modifiziert nach [1]) .....	<b>18</b>
<b>Tabelle 4:</b> Erkrankungen und Konditionen, die ein ARDS imitieren können (modifiziert nach [8, 9]) .....	<b>18</b>
<b>Tabelle 5:</b> Prozentuale Verteilung der Risikofaktoren des ARDS [2] .....	<b>20</b>
<b>Tabelle 6:</b> PEEP-Tabelle des ARDS-Networks .....	<b>28</b>
<b>Tabelle 7:</b> Komplikationen unter ECMO-Therapie gemäß ELSO 2016 [76] .....	<b>39</b>
<b>Tabelle 8:</b> Indikationen und Kontraindikationen der ECMO-Therapie in schwerem ARDS (modifiziert nach [73]) .....	<b>40</b>
<b>Tabelle 9:</b> Demografisch Daten der untersuchten Kohorten .....	<b>47</b>
<b>Tabelle 10:</b> Schweregrad und Ätiologie des ARDS .....	<b>48</b>
<b>Tabelle 11:</b> Verteilung von Vorerkrankungen in den untersuchten Kohorten .....	<b>50</b>
<b>Tabelle 12:</b> Ergebnisse der untersuchten Kohorten .....	<b>51</b>
<b>Tabelle 13:</b> Univariable und multivariable Analysen: Risiko Mortalität (binäre logistische Regression) .....	<b>53</b>
<b>Tabelle 14:</b> Demographische Daten nach Propensity-Score-Matching .....	<b>55</b>
<b>Tabelle 15:</b> Schweregrad und Ätiologie des ARDS nach Propensity-Score-Matching .....	<b>56</b>
<b>Tabelle 16:</b> Verteilung von Vorerkrankungen nach Propensity-Score-Matching .....	<b>57</b>
<b>Tabelle 17:</b> Endpunkte nach Propensity-Score-Matching .....	<b>58</b>
<b>Tabelle 18:</b> Demographische Daten der ECMO-Kohorte .....	<b>60</b>

<b>Tabelle 19:</b> PaO <sub>2</sub> /FiO <sub>2</sub> bei Aufnahme und Ätiologie des ARDS in der ECMO-Kohorte .....	<b>61</b>
<b>Tabelle 20:</b> Vorerkrankungen in der ECMO-Kohorte .....	<b>62</b>
<b>Tabelle 21:</b> Verwendete ECMO-Modelle .....	<b>63</b>
<b>Tabelle 22:</b> Kreislaufaktive Medikation in der ECMO-Kohorte .....	<b>63</b>
<b>Tabelle 23:</b> Transfusionen und Substitution von Humanalbumin in der ECMO-Kohorte .....	<b>64</b>
<b>Tabelle 24:</b> Univariable Analyse: Risikofaktoren für Mortalität in der ECMO-Gruppe (binäre logistische Regression) .....	<b>66</b>



## 1. Einleitung

### 1.1. ARDS

#### 1.1.1. Definition und Ätiologie

Das Acute Respiratory Distress Syndrome (ARDS) ist eine akute inflammatorische Schädigung der Lunge, verbunden mit erhöhter Permeabilität der Lungengefäße, erhöhtem Lungengewicht und Verlust von belüftetem Lungengewebe [1].

Das ARDS kann durch eine Vielzahl von Erkrankungen ausgelöst werden. Entsprechend der zugrunde liegenden Schädigung kann zwischen direkten und indirekten Risikofaktoren des ARDS unterschieden werden (Tabelle 1).[1]

In den meisten Fällen tritt das ARDS in Folge einer direkten Lungenschädigung auf. Die Pneumonie ist mit fast 60% der mit Abstand führende Risikofaktor. Als zweithäufigster direkter Auslöser ist die Aspiration zu werten. Unter den indirekten Risikofaktoren sind Sepsis ohne pulmonalen Fokus und nicht-kardiogener Schock die häufigsten Ursachen. [2-4]

**Tabelle 1: Risikofaktoren des ARDS (gemäß Berlin-Definition, eTable 1 [1])**

<b>Direkt</b>	<b>Indirekt</b>
Pneumonie	Sepsis (ohne pulmonalen Fokus)
Aspiration	Trauma
Inhalationstrauma	Pankreatitis
Lungenkontusion	Schwere Brandverletzung
Vaskulitis der Lunge	Nicht-kardiogener Schock
Ertrinken	Überdosis
	Massivtransfusion/TRALI

### 1.1.2. Diagnosekriterien

Bereits im Jahr 1967 berichtete David Ashbaugh in Lancet über ein Kollektiv von 12 Patienten mit akut aufgetretener Tachypnoe, Hypoxämie und Complianceverlust bei den unterschiedlichsten Grunderkrankungen, welche kein Ansprechen auf die gängige Therapie zeigten. Krankheitsverlauf, Physiologie und Pathologie zeigten Ähnlichkeiten zum Atemnotsyndrom des Neugeborenen (Infant Respiratory Distress Syndrome, IRDS), das bereits 1959 untersucht worden war [5, 6].

	<b>AECC-Definition</b>	<b>Limitationen der AECC-Definition</b>	<b>Anpassung in der Berlin-Definition</b>
<b>Zeitpunkt</b>	Akuter Beginn	„akut“ nicht definiert	Akuter Zeitrahmen spezifiziert
<b>Acute Lung Injury (ALI)</b>	Alle Patienten mit $PaO_2/FiO_2 < 300\text{mmHg}$	Fehlinterpretation als $PaO_2/FiO_2 = 201-300$ Verwirrung bzgl. der Begriffe ALI/ARDS	3 ARDS-Subgruppen nach Schweregrad, welche sich gegenseitig ausschließen Bezeichnung ALI entfernt
<b>Oxygenierung</b>	$PaO_2/FiO_2 \leq 300\text{mmHg}$ (unabhängig vom PEEP)	Inkonsistenz des $PaO_2/FiO_2$ -Wertes aufgrund des Effekts von PEEP und/oder $FiO_2$	Minimaler PEEP für alle Subgruppen hinzugefügt $FiO_2$ -Effekt weniger relevant in Gruppe des schweren ARDS
<b>Röntgenbild des Thorax</b>	Bilaterale Infiltrate in Röntgen-Thorax	Schlechte Vergleichbarkeit der Interpretation zwischen verschiedenen Untersuchern	Kriterien für Röntgen-Thorax klargestellt Beispielbilder erstellt
<b>PAWP</b>	$PAWP \leq 18\text{mmHg}$ Sofern gemessen, ansonsten kein klinischer Anhalt für linksatriale Druckerhöhung	Hoher PAWP und ARDS können koexistent sein Schlechte Vergleichbarkeit von PAWP und klinischer Beurteilung der linksatrialen Druckerhöhung	Erfordernis des PAWP entfernt Hydrostatische Ödem nicht die primäre Ursache der respiratorischen Insuffizienz Klinischer Fragebogen erstellt, um Ausschluss eines hydrostatischen Ödems zu erleichtern
<b>Risikofaktoren</b>	Keine	Formal nicht in die Definition eingeschlossen	Eingeschlossen Falls kein Risikofaktor identifiziert, objektiver Ausschluss eines hydrostatischen Ödems notwendig

Die American-European Consensus Conference (AECC) definierte im Jahr 1994 das akute Lungenversagen (ALI, Acute Lung Injury) als akut einsetzende Hypoxämie ( $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 \leq 300\text{mmHg}$ ) mit bilateralen Infiltraten im Röntgenbild ohne Anhalt für eine linksatriale Hypertension. Der Begriff des ARDS bezeichnete die Formen des ALI mit schwererer Oxygenierungsstörung ( $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 \leq 200\text{mmHg}$ ) bei ansonsten identischen Kriterien (Tabelle 2) [7].

Nach Überarbeitung der Definition des AECC im Jahr 2012 entstand die aktuell gültige Berlin-Definition des ARDS (Tabelle 3). Anhand der Ausprägung der Oxygenierungsstörung wurden drei Schweregrade eingeführt, ein PEEP  $\geq 5\text{cmH}_2\text{O}$  zum Zeitpunkt der Blutgasanalyse vorausgesetzt. Die Formulierung des ALI entfiel, da sie missverständlich war. Sie beinhaltete ursprünglich alle Patienten mit einem Oxygenierungsindex ( $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ )  $\leq 300\text{mmHg}$ , wurde jedoch für Patienten mit einem Oxygenierungsindex zwischen 201 und  $300\text{mmHg}$  fehlinterpretiert. Risikofaktoren für die Entstehung eines ARDS wurden definiert. Des Weiteren wurde in den neuen Definitionen der Zeitpunkt des Auftretens präzisiert. Die Hypoxämie muss binnen einer Woche nach Auftreten von Risikofaktoren oder einer neuen oder aggravierten Lungenfunktionseinschränkung auftreten. Bilaterale Infiltrate können sowohl im Röntgenbild als auch mittels Computertomographie nachgewiesen werden. Der Ausschluss einer kardialen Ursache für das Lungenödem, welcher in den ARDS-Kriterien von 1994 noch konkret im Sinne eines PCWP  $\leq 18\text{mmHg}$  gefordert wurde, wurde nicht beibehalten. Es wird lediglich der Ausschluss einer kardialen Genese als alleinige Ursache der respiratorischen Insuffizienz gefordert. Grund hierfür ist, dass ARDS und Lungenödem im Rahmen einer kardialen Dekompensation oder Volumenüberladung koexistent sein können. Falls keiner der Risikofaktoren vorliegt, sollte eine weitere Ursachenabklärung, beispielsweise mittels Echokardiographie, erfolgen [1].

Werden nicht alle Kriterien für ein ARDS gemäß Berlin Definition erfüllt oder der Auslöser des ARDS kann nicht identifiziert werden, kann eine Lungenbiopsie zur weiteren Sicherung der Diagnose erfolgen. Erkrankungen, die ein ARDS klinisch und in der Bildgebung imitieren können, sind in Tabelle 4 zusammengefasst.[8, 9]

**Tabelle 3: Berlin-Definition des Acute Respiratory Distress Syndrome (modifiziert nach [1])**

<b>Acute Respiratory Distress Syndrome</b>		
<b>Zeitpunkt</b>	Innerhalb einer Woche nach bekanntem klinischem Ereignis oder neue oder Verschlechterung respiratorischer Symptome	
<b>Bildgebung</b>	Bilaterale Verdichtungen – nicht ausschließlich durch Ergüsse, Kollaps von Lunge/Lungenlappen oder Knoten	
<b>Ursprung des Ödems</b>	Respiratorisches Versagen, nicht ausschließlich aufgrund Herzinsuffizienz oder Volumenüberladung erklärbar  Falls kein Risikofaktor identifizierbar, objektiver Ausschluss eines hydrostatischen Ödems erforderlich (z. B. Echokardiographie)	
<b>Einschränkung der Oxygenierung</b>	<b>Mild</b>	$200\text{mmHg} < \text{PaO}_2/\text{FiO}_2 \leq 300\text{mmHg}$ mit PEEP oder CPAP $\geq 5\text{cm H}_2\text{O}$
	<b>Moderat</b>	$100\text{mmHg} < \text{PaO}_2/\text{FiO}_2 \leq 200\text{mmHg}$ mit PEEP $\geq 5\text{cm H}_2\text{O}$
	<b>Schwer</b>	$\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 \leq 100\text{mmHg}$ mit PEEP $\geq 5\text{cm H}_2\text{O}$

**Tabelle 4: Erkrankungen und Konditionen, die ein ARDS imitieren können (modifiziert nach [8, 9])**

<b>Kardiale Stauung</b>
<b>Interstitielle Lungenerkrankungen</b> <i>(acute interstitial pneumonia, nonspecific interstitial pneumonitis, cryptogenic organizing pneumonia, acute eosinophilic pneumonia, hypersensitivity pneumonia, alveolar proteinosis)</i>
<b>Bindegewebserkrankungen</b> <i>(Polymyositis/Antisynthetase-Syndrom)</i>
<b>Diffuse-Alveoläre-Hämorrhagien</b> <i>(Vasculitis, Goodpasture-Syndrom)</i>
<b>Medikamentös induzierte Lungenerkrankungen</b> <i>(Bleomycin, Amiodaron, vascular leak syndrom durch Immuntherapie)</i>
<b>Maligne Erkrankungen</b> <i>(T-Zell-/B-Zell-Lymphom, Metastasen)</i>
<b>Endobronchiale Tuberkulose</b>

### 1.1.3. Epidemiologie

Die Angaben bezüglich der Inzidenz des ARDS variieren stark. Die Ursachen hierfür sind vielfältig. Ein Grund sind die im Laufe der Zeit wechselnden und teils unscharf definierten Diagnosekriterien. Es bestehen ausgeprägte regionale Unterschiede. Diese werden deutlich, wenn man beispielsweise die Inzidenz des ARDS in den USA (79 pro 100000 Einwohner und Jahr)[10], Brasilien (10,1 pro 100000 Einwohner und Jahr)[11] und Spanien (7,2/100000 Einwohner und Jahr)[12] vergleicht.

Des Weiteren müssen zur Ermittlung der Inzidenz alle versorgenden Kliniken einer definierten Region in die Datenerhebung eingeschlossen sein. Dies ist in der Regel jedoch nicht der Fall. Eine Ausnahme bildet die Studie aus dem King County in Washington aus den Jahren 1999 bis 2000. Aufgrund der geographischen Lage der Region zwischen Gebirge und Ozean existiert nur eine begrenzte Anzahl an Kliniken, die für die Behandlung von Patienten mit ARDS in Frage kommen. So war es möglich, alle behandelnden Kliniken einzubinden. Die in dieser Studie ermittelte Inzidenz für ALI betrug 78,9 und für das ARDS 58,7 pro 100000 Einwohner und Jahr (nach Definition der AECC).[10]

Eine weitere populationsbasierte Studie untersuchte die Inzidenz von ALI und ARDS, gemäß Definition der AECC, über einen achtjährigen Zeitraum von 2001 bis 2008. Es konnte ein signifikanter Rückgang der Inzidenz des ARDS von 82,4 auf 38,9 pro 100000 Einwohner und Jahr verzeichnet werden. Zudem waren auch Mortalität und Aufenthaltsdauer in Klinik und Intensivstation aufgrund der verbesserten medizinischen Versorgung rückläufig.[13]

Ein weiteres Problem ist, dass ein großer Anteil der Patienten mit ARDS trotz Erfüllung der Diagnosekriterien nicht korrekt identifiziert wird. Im Rahmen der 2014 durchgeführten LUNGSAFE-Studie zeigte sich, dass lediglich 34,0% der Patienten zum Zeitpunkt der Erfüllung aller Diagnosekriterien als ARDS-Patienten identifiziert worden waren. Über den gesamten Behandlungsverlauf lag der Anteil bei 60,2% der Patienten, mit steigender Tendenz bei zunehmender Erkrankungsschwere (mild 51,3%, moderat 65,3%, schwer 78,5%). Bei 10,4% aller im Untersuchungszeitraum auf Intensivstation aufgenommenen Patienten bestand ein ARDS. Unter den beatmungspflichtigen Patienten

betrug der Anteil 23,4%. Eine Aussage in Bezug auf die Gesamtbevölkerung konnte aufgrund des Studiendesigns nicht getroffen werden. Jedoch konnte ein deutlicher regionaler Unterschied im internationalen Vergleich verzeichnet werden [2].

Im Rahmen der LUNGSAFE-Studie wurde eine Mortalität von 35,3% auf der Intensivstation und 40,0% während des Klinikaufenthaltes ermittelt [2]. Die Mortalität des ARDS hängt zudem davon ab, ob die Therapie in einer universitären Klinik erfolgt. Raymonds et al. ermittelten im Rahmen des zweiten Teils der VENTILA-Studie in Deutschland eine Mortalität des ARDS von 39,3% an universitären Kliniken, während die Mortalität mit 57,5% an nicht-universitären Kliniken um 18,2% höher war [14]. Auch Rubenfeld et al. konnten einen Zusammenhang zwischen Mortalität von ALI und versorgender Einrichtung nachweisen. Während an akademischen Kliniken die Mortalität bei 31,8% lag, betrug die Mortalität an kommunalen Häusern 43,3% [10].

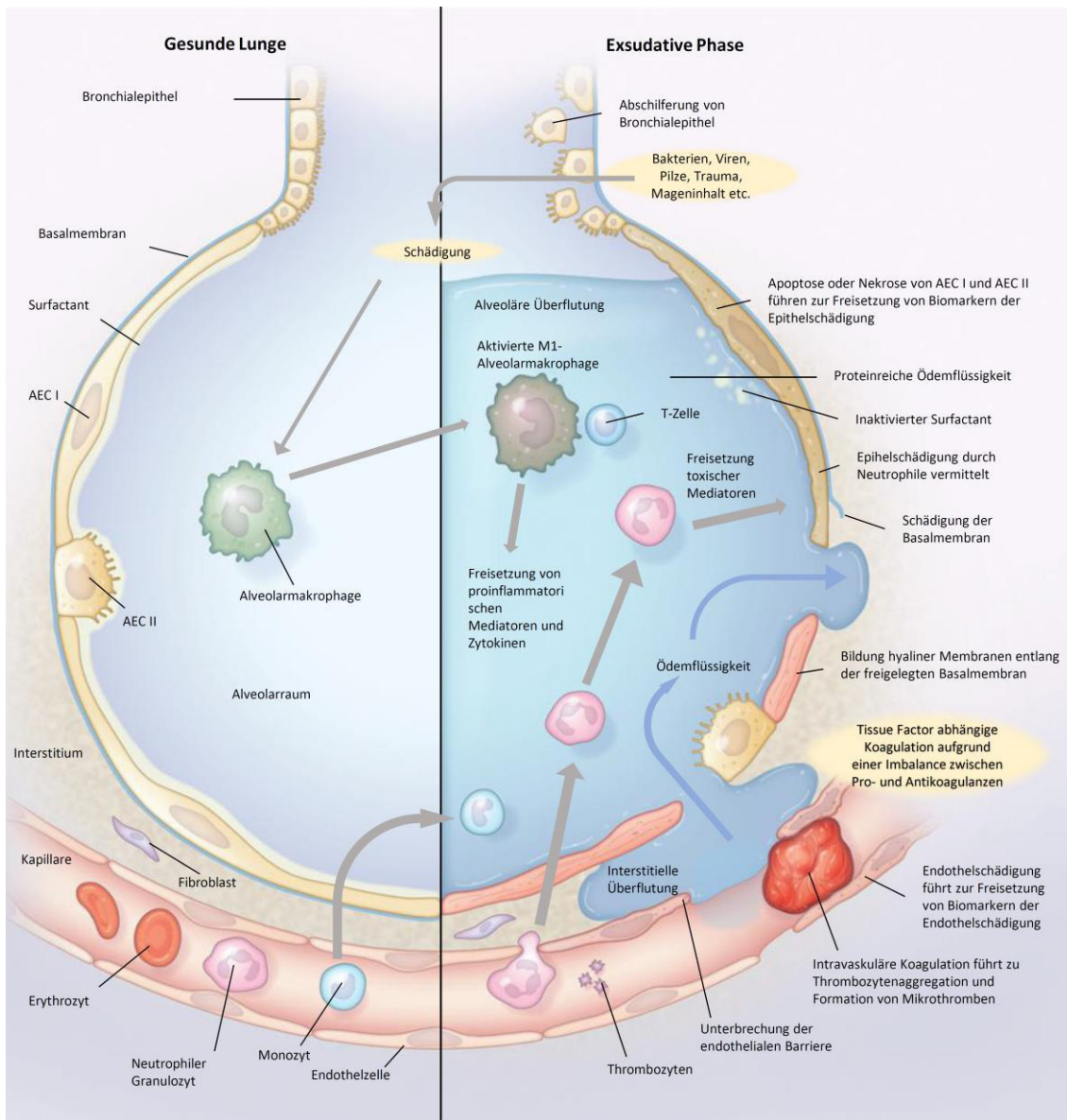
Pneumonie	59,4%
Sepsis (ohne pulmonalen Fokus)	16,0%
Aspiration	14,2%
Nicht-kardiogener Schock	7,5%
Trauma	4,2%
Bluttransfusion	3,9%
Lungenkontusion	3,2%
Inhalationstrauma	2,3%
Drogenüberdosierung	1,9%
Pulmonale Vaskulitis	1,4%
Brandverletzung	0,3%
Ertrinkungsunfall	0,1%
Andere Risikofaktoren	2,7%
Keine Risikofaktoren zu identifizieren	8,3%

#### 1.1.4. Pathologie

In der histologischen Untersuchung ist das ARDS durch eine diffuse alveoläre Schädigung (diffuse alveolar damage, DAD) geprägt. Die diffuse alveoläre Schädigung ist gekennzeichnet durch hyaline Membranen und mindestens eine der folgenden Pathologien: intraalveoläres Ödem, Nekrose von alveolaren Epithelzellen Typ I (AEC I), Proliferation von Alveolarzellen Typ II (AEC II) mit zunehmender Bedeckung der alveolarkapillären Membran, interstitielle Proliferation von Fibroblasten und Myofibroblasten oder in Organisation begriffene interstitielle Fibrose.[15-18]

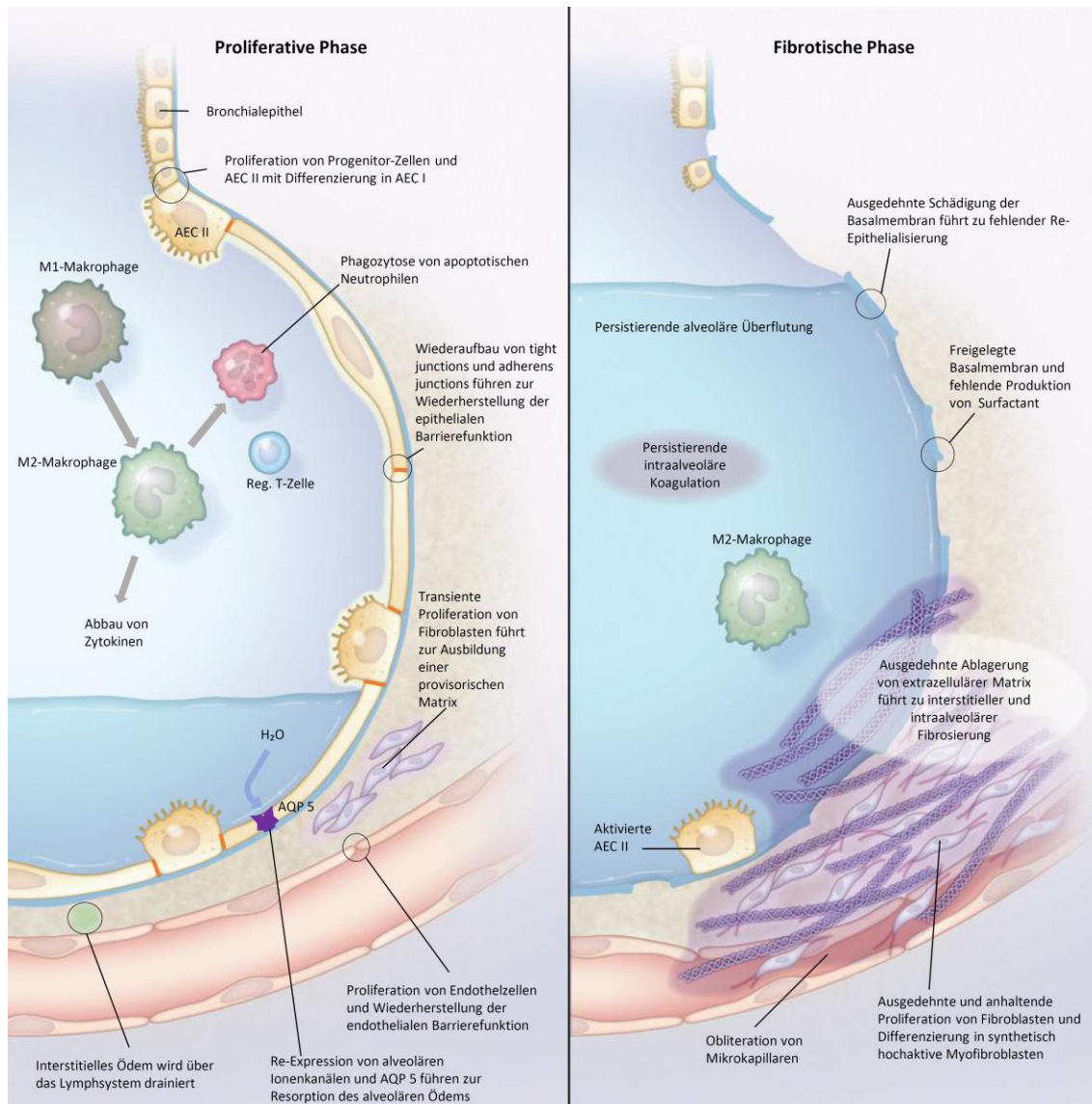
Das ARDS verläuft in drei aufeinander folgenden Phasen, welche sich klinisch und histologisch überschneiden können. Innerhalb der ersten sechs Tage kommt es in der **exsudativen Phase** zu einer immunzellvermittelten Schädigung von endothelialen und epithelialen Barrieren der Alveolen mit Ansammlung eines proteinreichen Ödems in Interstitium und Alveolen. Hierdurch kommt es zu einem Mangel an Surfactant durch einerseits verminderte Bildung und andererseits Inaktivierung von aktivem Surfactant. Hyaline Membranen beginnen sich entlang der geschädigten Alveolarmembran zu bilden. Diese Mechanismen führen zum Kollaps von Alveolen mit Atelektasenbildung, welche aufgrund der Schwerkraft in den basalen Lungenanteilen beginnt. Durch Thrombozytenaggregation kommt es zur Bildung von Mikrothromben in den Kapillaren. Während der **proliferativen Phase**, zwischen Tag 7 und Tag 14, kommt es zu einer Wiederherstellung der endothelialen und epithelialen Barrierefunktion, eine provisorische Matrix wird ausgebildet und das Ödem rückresorbiert. In der **fibrotischen Phase**, welche nach etwa 14 Tagen folgt, führen ausgedehnte Schäden der Basalmembran und inadäquate oder verzögerte Re-Epithelialisierung zur Entwicklung einer interstitiellen und intraalveolären Fibrose. Mikrokapillaren obliterieren. Die fibrotische Phase wird nicht von allen Patienten durchlaufen, scheint jedoch mit prolongierter Beatmung und erhöhter Mortalität in Verbindung zu stehen.[4, 9]

Abbildung 1: Die exsudative Phase des ARDS (Abbildung modifiziert nach [9])



Die **exsudative Phase** (Abbildung 1) ist gekennzeichnet durch die Aktivierung alveolärer Makrophagen zu M1-Makrophagen mit Freisetzung von proinflammatorischen Mediatoren und Zytokinen, was eine Ansammlung von neutrophilen Granulozyten und Monozyten zur Folge hat. Die Aktivierung der Neutrophilen führt über die Freisetzung toxischer Mediatoren zu einer Gewebeschädigung mit Verlust der Barrierefunktion. Hieraus resultieren interstitielles und alveoläres Ödem. Es kommt zur Apoptose oder Nekrose von AEC I und AEC II. Tumor-Nekrose-Faktor (TNF) vermittelte Freisetzung von tissue factor bedingt eine Thrombozytenaggregation mit Bildung von Mikrothromben, intraalveolärer Koagulation und Bildung hyaliner Membranen. Die **proliferative Phase** (Abbildung 2) ist gekennzeichnet durch eine enorme zelluläre Proliferation, insbesondere von AEC II und Fibroblasten. Es kommt zu einer vorübergehenden Ausbreitung von Fibroblasten mit Ausbildung einer provisorischen Matrix sowie Proliferation von Progenitor-Zellen und AEC II mit Differenzierung in AEC I. In der proliferativen Phase wird die Homöostase des Gewebes wiederhergestellt. Wiederaufbau von tight junctions und adherens junctions führen zu einer Wiederherstellung der epithelialen Barrierefunktion. Durch Proliferation von Endothelzellen wird die endotheliale Barrierefunktion wiederhergestellt. Re-Expression von alveolären Ionenkanälen und Aquaporin 5 (AQP 5) führen zur Resorption des alveolären Ödems, welches über das Lymphsystem drainiert wird. Die M1-Makrophagen werden zu antiinflammatorischen M2-Makrophagen, phagozytieren apoptotische Neutrophile und führen durch Freisetzung von Metalloproteinasen zum Abbau von Zytokinen. In der **fibrotischen Phase** (Abbildung 2) kommt es zur Entfernung der neutrophilen Granulozyten, Makrophagen und Monozyten sind vorherrschend in Alveolen und fibrotischen Arealen. Im alveolaren Epithel finden Reparaturprozesse statt. Ausgedehnte Schädigung der Basalmembran führt zu fehlender Re-Epithelialisierung, der Mangel an Surfactant bleibt weiterhin bestehen. Ausgedehnte Ablagerungen von extrazellulärer Matrix und Proliferation von Fibroblasten sowie Differenzierung in synthetisch hochaktive Myofibroblasten führen zu interstitieller und intraalveolärer Fibrose. Mikropillaren obliterieren. [4, 9, 19, 20]

**Abbildung 2: Proliferative und fibrotische Phase des ARDS (modifiziert nach [9])**



Um die chronologische Abfolge histologischer Veränderungen im Verlauf eines ARDS zu analysieren, führten Thille et al. im Jahr 2013 eine prospektive Kohortenstudie klinischer Autopsien durch. 159 Patienten, welche die klinischen Kriterien eines ARDS erfüllten und in der Autopsie eine diffuse alveoläre Schädigung zeigten, konnten in die Studie eingeschlossen werden. Exsudative Veränderungen waren in der ersten Woche des ARDS prädominant und konnten bei 90% der Patienten nachgewiesen werden. Die Prävalenz der exsudativen Veränderungen zeigte sich jedoch im zeitlichen Verlauf der Erkrankung rückläufig. Proliferative Veränderungen konnten innerhalb der ersten Woche

nach Erkrankungsbeginn bereits bei 54% der Patienten nachgewiesen werden. Drei Wochen nach Beginn des ARDS konnten exsudative Veränderungen lediglich bei 17% der Patienten nachgewiesen werden, während proliferative Veränderungen bei allen Patienten zu finden waren. Eine Fibrose konnte innerhalb der ersten Woche bei nur 4% der Patienten nachgewiesen werden, nach der dritten Woche lag der Anteil bei 61%. Wie auch in früheren Studien von Papazian [21] und Meduri [22] zeigte sich ein Zusammenhang zwischen Auslöser des ARDS und Auftreten einer Fibrose. Während im Gesamtkollektiv bei 35% der Patienten eine Fibrosierung nachgewiesen werden konnte, lag der Anteil bei Patienten mit primärem ARDS bei 51%. Dies wird auf eine direktere Schädigung des respiratorischen Epithels, durch beispielsweise Aspiration oder Kontusion, im Vergleich zur indirekten Schädigung des vaskulären Endothels im Rahmen eines sekundären ARDS zurückgeführt. Der Schweregrad des ARDS scheint auf die Entwicklung einer Lungenfibrose keinen Einfluss zu haben.[18]

Die Ergebnisse ihrer Arbeit zur Korrelation von histopathologischen Befunden mit Dauer und Schweregradeinteilung des ARDS entsprechend der Berlin-Definition veröffentlichten Thille et al im Jahr 2013. Hierzu wurden alle Sterbefälle der Intensivstation mit anschließender Autopsie von 1991 bis 2010 analysiert. Unter den 712 analysierten Autopsien hatten 356 die klinischen Kriterien für ein ARDS zum Zeitpunkt des Todes erfüllt. Zur Evaluation der Zuverlässigkeit der klinischen Kriterien wurde die diffuse alveoläre Schädigung als Referenz verwendet. So konnte eine Sensitivität von 89% und Spezifität von 63% zur Identifikation eines ARDS anhand der Berlin-Definition ermittelt werden.[16]

### 1.1.5. Therapie

Oberste Priorität haben Identifikation und Therapie der zugrundeliegenden Erkrankung, da nur hierdurch eine kausale Therapie des ARDS erfolgen kann.

Lungenprotektive Beatmung und Lagerungstherapie haben nachweislich einen positiven Effekt auf das Überleben von Patienten mit ARDS [23, 24]. Ein restriktives Volumenmanagement trägt zu einer Verbesserung der Oxygenierung bei und verkürzt Beatmungsdauer sowie Aufenthalt auf der Intensivstation. Ein direkter Einfluss auf die Mortalität konnte bisher jedoch nicht nachgewiesen werden [25, 26]. Die Durchführung einer kontinuierlichen neuromuskulären Blockade wurde über lange Zeit kontrovers diskutiert, kann nach neuester Studienlage jedoch nicht zum routinemäßigen Einsatz empfohlen werden [27]. Ein zunächst hoffnungsvoller Therapieansatz mit Statinen die inflammatorische Antwort zu vermindern und somit das Outcome positiv zu beeinflussen zeigte in klinischen Studien keinen Benefit für Patienten mit ARDS. Im Gegenteil zeigte sich in einer multizentrischen Studie bei Patienten mit Sepsis-induziertem ARDS eine Zunahme an Leber- und Nierenversagen.[28, 29]

#### Lungenprotektive Beatmung

Ziel der Respiratortherapie ist es, eine ausreichenden Oxygenierung und Decarboxylierung sicherzustellen ohne weitere Lungenschäden durch die Beatmung zu verursachen. Angestrebt werden ein arterieller Sauerstoffpartialdruck ( $\text{PaO}_2$ ) von 55-80mmHg bzw eine Sauerstoffsättigung zwischen 88 und 95%, welche durch Anpassung von PEEP und inspiratorischer Sauerstofffraktion ( $\text{FiO}_2$ ) erzielt werden können. Um dies zu erreichen, werden niedrige Tidalvolumina und Inspirationsdrücke empfohlen. Brower et al. konnten im Jahr 2000 zeigen, dass eine Beatmung mit niedrigem Tidalvolumen und Inspirationsdruck zu einer Reduktion der Mortalität von 39.9% auf 31.0% führt.[30] Entsprechend den aktuellen Empfehlungen soll die lungenprotektive Beatmung mit Tidalvolumina von 4 bis 8ml pro kg ideales Körpergewicht (Männer:  $50 + 0,91 [\text{Größe (cm)} - 152,4]$  kg; Frauen:  $45,5 + 0,91 [\text{Größe (cm)} - 152,4]$  kg) und einem inspiratorischen Plateaudruck unter 30mbar erfolgen. Initial soll ein Tidalvolumen von

6ml/kgKG (IBW) gewählt werden. Sollte es jedoch zu einem doppeltem Antriggern des Respirators durch den Patienten oder einem Abfall des inspiratorischen Atemwegsdruck unter den eingestellten PEEP kommen, kann das Tidalvolumen bis zu 8ml/kgKG (IBW) erhöht werden.[31] Die Driving Pressure scheint bei Patienten mit einem ARDS einen größeren Einfluss auf das Überleben zu haben als die Höhe des Tidalvolumens selbst. Die Driving Pressure ( $\Delta P$ ) berechnet sich als Quotient von Tidalvolumen ( $V_T$ ) und Compliance ( $C_{RS}$ ) des Atemapparates ( $\Delta P = V_T / C_{RS}$ ). Bei vollständig kontrolliert beatmeten Patienten kann die Driving Pressure als Differenz zwischen Plateaudruck und PEEP am Respirator berechnet werden. [32, 33] Ein exakter Cutoff existiert bisher nicht, jedoch konnte im Rahmen einer Meta-Analyse ein Zielbereich der Driving Pressure bei 13-15cmH<sub>2</sub>O ermittelt werden.[34]

Ein höherer PEEP sollte insbesondere bei moderatem oder schwerem ARDS einem niedrigerem PEEP vorgezogen werden, jedoch sollte auch unter Beatmung mit erhöhtem PEEP ein inspiratorischer Plateaudruck von 30mbar nicht überschritten werden.[31, 35] Ein erhöhter PEEP führt durch alveoläres Recruitment zu einer Reduktion des intrapulmonalen Shunts und hierdurch zu einer Verbesserung der Oxygenierung. Zudem werden zyklisches Kollabieren und Wiedereröffnen der kleinen Atemwege reduziert, woraus eine homogenere Entfaltung der Lunge und eine Reduktion von ventilatorassoziierten Lungenschäden (VILI) resultieren. [36, 37] Die Auswirkung des PEEP ist jedoch stark abhängig vom Anteil der rekrutierbaren Lungenareale, welcher bei verschiedenen Patienten und Krankheitsbildern äußerst variabel ist.[38]

Briel et al. 2010 konnten im Rahmen von systematischem Review und Meta-Analyse randomisierter, kontrollierter Studien zur Auswirkung von höherem oder niedrigerem PEEP auf das Outcome von Patienten mit ALI oder ARDS keinen statistisch signifikanten Unterschied der Krankenhausmortalität in der Gesamtpopulation feststellen. Jedoch zeigte sich in der Subgruppe der Patienten mit einem ARDS nach Definition der AECC (entsprechend einem moderaten oder schweren ARDS gemäß Berlin-Definition) eine relative Reduktion der Mortalität um 10% unter höherem PEEP.[39] In Anlehnung an diese Meta-Analyse empfehlen American Thoracic Society (ATS) und die European Society of Intensive Care Medicine (ESICM) bei Patienten mit moderatem oder schwerem ARDS einen eher höheren PEEP zu nutzen.[31] Weiterhin besteht jedoch kein

eindeutige Empfehlung wie der richtige PEEP für den jeweiligen Patienten ermittelt werden sollte. Talmor et al. veröffentlichten 2008 die Ergebnisse ihrer Pilotstudie zum Einsatz einer ösophagealen Druckmessung zur Ermittlung eines optimalen PEEP-Niveaus (EPVent). Mittels ösophagealer Druckmessung wurde der PEEP so adjustiert, dass der transpulmonale Druck end-expiratorisch zwischen 0 und 10cmH<sub>2</sub>O und end-inspiratorisch unter 25cmH<sub>2</sub>O betrug. In der Kontrollgruppe wurde die Einstellung des PEEP anhand einer PEEP-Tabelle vorgenommen. Durch Einsatz der ösophagealen Druckmessung konnte eine Verbesserung von Oxygenierung und Lungencompliance, jedoch keine signifikante Veränderung der Mortalität erzielt werden.[40] Trotz der vielversprechenden Ergebnisse der Pilotstudie konnte in der hierauf folgenden randomisierten, multizentrischen Studie EPVent2 kein signifikanter Einfluss der PEEP-Einstellung mittels ösophagealer Druckmessung auf Mortalität und beatmungsfreie Tage bei Patienten mit einem ARDS verglichen mit der Einstellung des PEEP anhand einer PEEP/FiO<sub>2</sub>-Tabelle (Tabelle 6) nachgewiesen werden.[41]

Letztlich existiert weiterhin keine klare Empfehlung wie der beste PEEP ermittelt werden sollte. Gattinoni et al. empfehlen einen Kompromiss aus Oxygenierung, hämodynamischem Status und intratidalem Recruitment und Decruitment von Lungenarealen. Da insbesondere das zyklische Recruitment und Decruitment quantitativ von der schwere des ARDS abhängt, sehen sie als besten Kompromiss einen höheren PEEP (15-20cmH<sub>2</sub>O) im schweren ARDS, einen mittleren PEEP im moderaten ARDS und einen geringeren PEEP (5-10cmH<sub>2</sub>O) bei mildem ARDS.[42]

Tabelle 6: PEEP-Tabelle des ARDS-Networks

<b>Lower PEEP/higher FiO<sub>2</sub></b>														
<b>FiO<sub>2</sub></b>	0,3	0,4	0,4	0,5	0,5	0,6	0,7	0,7	0,7	0,8	0,9	0,9	0,9	1,0
<b>PEEP</b>	5	5	8	8	10	10	10	12	14	14	14	16	18	18-24
<b>Higher PEEP/lower FiO<sub>2</sub></b>														
<b>FiO<sub>2</sub></b>	0,3	0,3	0,3	0,3	0,3	0,4	0,4	0,5	0,5	0,5-0,8	0,8	0,9	1,0	1,0
<b>PEEP</b>	5	8	10	12	14	14	16	16	18	20	22	22	22	24

## Lagerungstherapie

Als weitere Maßnahme sollte bei schwerem ARDS eine Lagerungstherapie in Bauchlage erfolgen.[31] Wie Guerin et al. 2013 im New England Journal berichteten, konnte mittels Lagerungstherapie die 28 Tage Mortalität bei Patienten mit schwerem ARDS signifikant gesenkt werden (16% vs. 32,8%,  $P < 0,001$ ) ohne signifikanten Unterschied bezüglich der aufgetretenen Komplikationen.[43] Der positive Effekt der Lagerungstherapie beruht auf dem Recruitment dorsaler Lungenanteile was zu einer deutlichen Vergrößerung der Gasaustauschfläche und homogeneren Verteilung von Perfusion und Ventilation führte. Die Abnahme des Shuntvolumens durch Verbesserung des Ventilations-Perfusions-Verhältnisses führt zu einer Verbesserung von Oxygenierung und Decarboxylierung. Zudem wird durch die Homogenisierung von Ventilation und Perfusion das Risiko ventilatorassoziierter Lungenschäden gesenkt.[44] Eine Lagerungstherapie ist auch nach abdominalchirurgischen Eingriffen ohne erhöhtes Komplikationsrisiko möglich.[45]

## Neuromuskuläre Blockade

Der Benefit einer neuromuskulären Blockade bei Patienten mit ARDS wurde in der Vergangenheit kontrovers diskutiert. In den aktuellen Leitlinien wird derzeit keine klare Empfehlung für oder gegen eine Behandlung mit Muskelrelaxantien ausgesprochen.

Im Rahmen der ACURASYS-Studie, zwischen 2006 und 2008 in Frankreich durchgeführt, wurde eine neuromuskuläre Blockade bei Patienten mit schwerem ARDS über einen Zeitraum von 48 Stunden mit Cisatracurium durchgeführt. In der Studiengruppe war die angepasste 90 Tage Überlebensrate höher, die Anzahl der beatmungsfreien Tage und der Tage außerhalb der Intensivstation stieg. Die Inzidenz für Barotraumatata innerhalb der ersten 90 Tage war geringer. Die 90 Tage Mortalität wurde positiv beeinflusst, jedoch nicht signifikant (31,6% vs. 40,7%,  $P = 0,08$ ). Hinsichtlich neuromuskulärer Schwäche konnte zwischen beiden Gruppen kein signifikanter Unterschied festgestellt werden. Der positive Effekt der neuromuskulären Blockade wurde in erster Linie auf eine verbesserte Synchronisation von Patienten und Respiратор

zurückgeführt. Hierdurch können Beatmungsdrücke und Tidalvolumen genauer angepasst werden und somit beatmungsbedingte Lungenschäden wie Atelektrauma, Volutrauma und Barotrauma vermieden werden.[46, 47]

Bei weiterhin nicht eindeutiger Datenlage wurde in den Jahren 2016 bis 2018 eine erneute randomisierte, multizentrische Studie zur neuromuskulären Blockade bei moderatem bis schwerem ARDS durchgeführt. Die ROSE-Studie schloss 1006 Patienten in die primäre Analyse ein. Zur besseren Vergleichbarkeit wurde bewusst ein der ACURASYS-Studie in großen Teilen übereinstimmendes Studienprotokoll gewählt, wobei der relevanteste Unterschied in einer flacheren Sedierung der Kontrollgruppe im Rahmen der ROSE-Studie bestand. Moss et al. konnten keinen signifikanten Unterschied in Mortalität, beatmungsfreien Tagen und Tagen außerhalb der Intensivstation oder der Klinik an Tag 28 feststellen. Innerhalb von 90 Tagen verstarben in der Klinik 213 Patienten (24,5%) der Interventionsgruppe und 216 Patienten (42,8%) der Kontrollgruppe.[27] Somit kann ein routinemäßiger Einsatz einer kontinuierlichen neuromuskulären Blockade derzeit nicht empfohlen werden.

### Recruitment-Manöver

Durch Recruitment-Manöver können atelektatische basale Lungenareale wiedereröffnet werden und somit eine vorübergehende Verbesserung des Gasaustausches erzielt werden. Hierbei hängt das Ausmaß des Erfolges in erster Linie von dem applizierten Spitzendruck ab. Um einen erneuten Kollaps der rekrutierten Lungenareale zu verhindern ist nach dem durchgeführten Manöver weiterhin ein erhöhter PEEP notwendig. Die erhöhten Beatmungsdrücke während des Recruitments können jedoch auch zu Barotrauma und vorübergehender hämodynamischer Beeinträchtigung führen.[48] In einer aktuellen Studie aus dem Jahr 2017 wurde bei ARDS-Patienten durch Recruitment und anschließender Titration des besten PEEP eine höhere 28-Tage-Mortalität verglichen mit der Kontrollgruppe festgestellt.[49] Somit scheint die kurzzeitige Verbesserung der Lungenfunktion durch Recruitment-Manöver weniger Einfluss auf das Outcome des Patienten zu haben, als die negativen Folgen des höheren Beatmungsdrucks. Die

aktuellen Leitlinien sprechen lediglich eine schwache Empfehlung für die Durchführung von Recruitment-Manövern im ARDS aus.[31]

### High-Frequency Oscillatory Ventilation (HFOV)

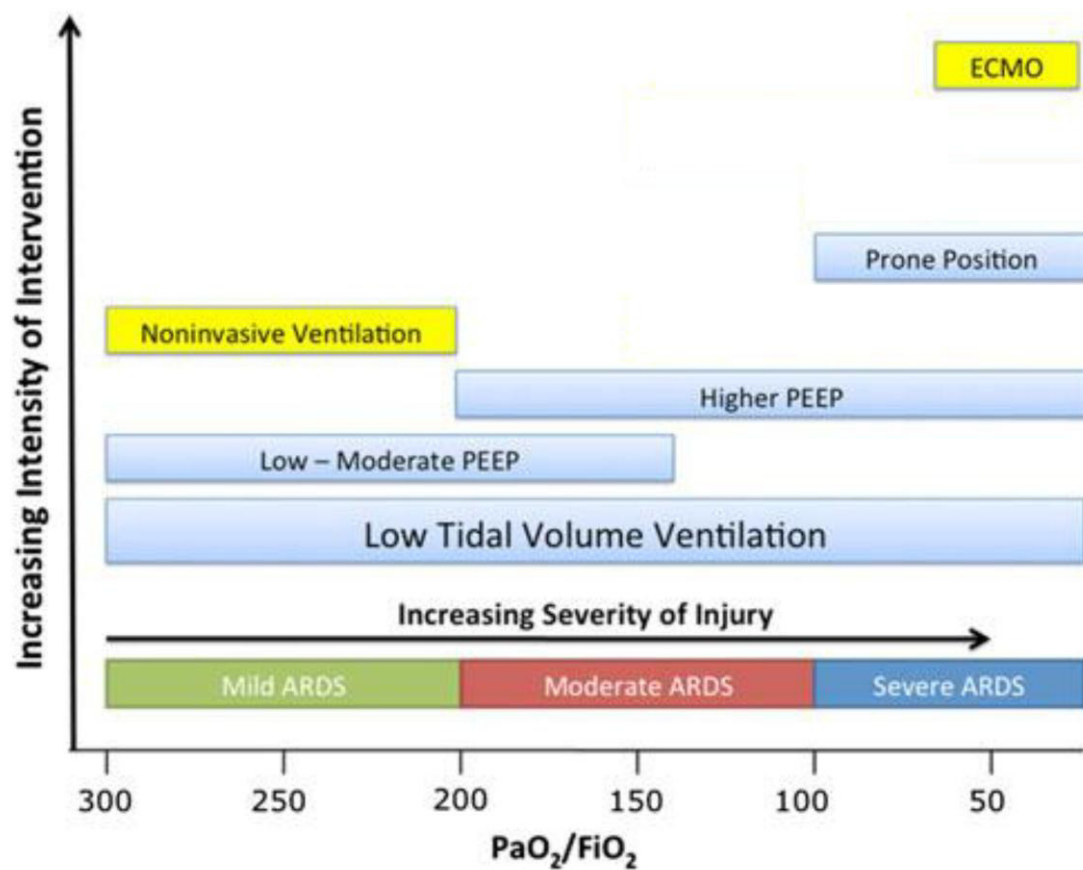
High-Frequency Oscillatory Ventilation (HFOV) galt während der Jahrtausendwende als erfolgsversprechende Therapieoption bei ARDS. Es wurde angenommen, dass die hochfrequente Applikation kleinster Tidalvolumina (1-3ml/kgKG) bei konstant erhöhtem mittlerem Atemwegsdruck einer zyklischen Überdehnung der Alveolen vorbeugt und somit ventilatorassoziierte Lungenschädigungen vermieden werden können.[50, 51] Aktuellere Studien konnten jedoch keinen Benefit [52] beziehungsweise eine erhöhte Mortalität [53] durch die HFOV verglichen mit einer konventionellen lungenprotektiven Beatmung bei Patienten mit ARDS nachweisen. In einer Meta-Analyse von 2017 konnte ein Zusammenhang zwischen Ausgangswert der  $PaO_2/FiO_2$  und Effekt der HFOV, mit negativeren Folgen bei höheren  $PaO_2/FiO_2$ -Werten festgestellt werden. Bei höchstgradig eingeschränktem Gasaustausch erschien jedoch ein Benefit durch die HFOV möglich.[54]

### Inhalatives Stickstoffmonoxid

Inhalatives Stickstoffmonoxid (iNO) führt durch eine pulmonalarterielle Vasodilatation zu einer Umverteilung des Blutflusses zu den gut ventilierten Lungenarealen mit konsekutiver Reduktion des Shuntvolumens. Die Optimierung des Ventilations-Perfusions-Verhältnisses führt zu einer besseren Oxygenierung.[55, 56] Durch eine hämoglobinvermittelte Inaktivierung in den Lungengefäßen hat iNO keine relevanten Auswirkungen auf den systemischen Kreislauf.[57] Um die Oxygenierung zu verbessern, sind in der Regel Dosierungen unter 5ppm ausreichend. Trotz der vermeintlich vorteilhaften Effekte konnte ein positiver Einfluss von iNO auf die Mortalität von ARDS-

Patienten bisher jedoch nicht nachgewiesen werden. Bei einem ARDS mit schwerer Hypoxämie trotz lungenprotektiver Beatmung und Lagerungstherapie kann ein Therapieversuch mit iNO vor Initiierung eines extrakorporalen Verfahrens erfolgen.[55]

Abbildung 3: Therapiestufen des ARDS (modifiziert nach [58])



## **1.2. Extrakorporale Membranoxygenierung (ECMO)**

### **1.2.1. Geschichte der ECMO**

Studien von John Gibbon um die hohe Mortalität während Trendelenburgoperationen zu reduzieren führten Mitte der 50er Jahre zum erstmaligen Einsatz eines kardiopulmonalen Bypasses.[59] Nach weiteren Arbeiten von Clowes zur Trennung von Blut und Gas während des Gasaustausches mittels einer Zellophan-Membran, entwickelte Kolobow in den 70er Jahren die erste Membranlung mit einer Siliconmembran, welche in den folgenden 40 Jahren zum Einsatz kam.[60-62] Die erste erfolgreiche Anwendung einer ECMO erfolgte 1972 durch Hill bei einem erwachsenen polytraumatisierten Patienten mit Schocklung über einen Zeitraum von 75 Stunden.[63]

### **1.2.2. Extrakorporale Membranoxygenierung bei ARDS**

Die ersten Studien zur klinischen Nutzung extrakorporaler Verfahren im akuten Lungenversagen lieferten ernüchternde Ergebnisse. Zapol et al. verglichen in den späten 70er Jahren veno-arterielle ECMO mit konventioneller Respiratortherapie. Sie beendeten ihre randomisierte Studie bei einer Mortalität um 90% in Studien- und Kontrollgruppe vorzeitig.[64]

1994 veröffentlichten Morris et al. die Ergebnisse ihrer randomisierten Studie. Die hier angewandte extrakorporale CO<sub>2</sub>-Elimination (ECCO<sub>2</sub>R) zeigte keinen Überlebensvorteil gegenüber der konventionellen Beatmungstherapie.[65]

Im Jahr 2009 wurden die Ergebnisse des CESAR-Trial veröffentlicht. Peek et al. konnten unter den zur ECMO-Implantation in spezialisierte Zentren zugewiesenen Patienten eine signifikante Verbesserung des 6-Monatsüberlebens ohne schwerwiegende Einschränkungen feststellen. In der multizentrischen, randomisierten Studie wurden 180 Patienten mit schwerem ARDS in einem 1:1-Verhältnis einer konventionellen Beatmungstherapie oder einem spezialisierten Zentrum zur ECMO-Therapie zugeführt.

Von den zur ECMO-Therapie randomisierten und an ein spezialisiertes Zentrum verlegten Patienten überlebten 63% über 6 Monate ohne bleibende Einschränkungen, verglichen mit 47% in der Gruppe mit konventionellem Management. Wobei zu berücksichtigen ist, dass von den 90 Patienten der ECMO-Gruppe letzten Endes lediglich 68 Patienten (76%) eine ECMO implantiert wurde. Ein weiterer Kritikpunkt der Studie war das Fehlen eines standardisierten Beatmungsprotokolls in der Patientengruppe mit konventioneller Therapie.[66] Dennoch führten diese Daten zu einem steigenden Interesse an extrakorporalen Lungenunterstützungsverfahren in den folgenden Jahren.

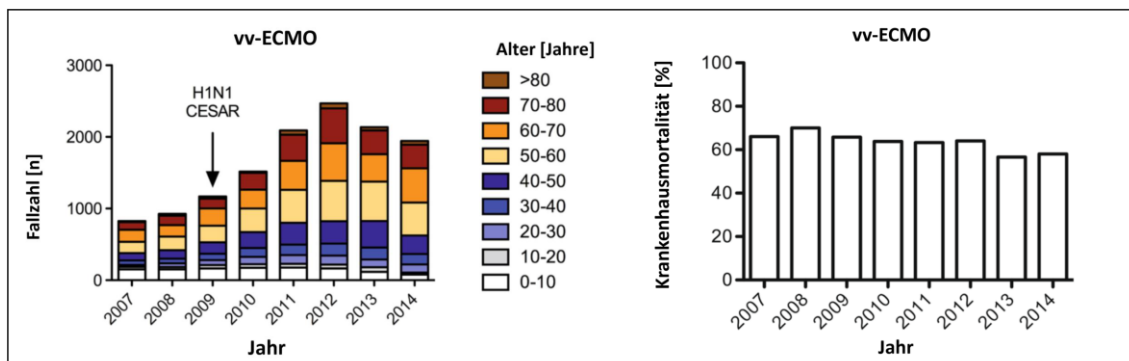
Zu einem enormen Anstieg an ECMO-Therapien und daraus resultierenden Publikationen kam es im Rahmen der H1N1-Pandemie im Jahr 2009. Das neuartige Influenza A Virus wurde erstmalig im April des Jahres in den USA nachgewiesen und breitete sich weltweit aus.[67] Die erste Publikation stammte, aufgrund der geographischen Gegebenheiten, aus Australien und Neuseeland. Im Winter der südlichen Hemisphäre wurde eine Observationsstudie zu ECMO-Therapie bei H1N1-assoziiertem ARDS durchgeführt. Die Daten aller Intensivstationen in Australien und Neuseeland mit Möglichkeit extrakorporaler Lungenersatzverfahren aus dem Zeitraum vom 1. Juni bis 31. August wurden ausgewertet und zeigten eine Mortalitätsrate von lediglich 21% unter ECMO-Therapie.[68] Untersuchungen in Italien und Großbritannien während der H1N1-Pandemie zeigten ähnlich gute Ergebnisse.[69, 70] Zu berücksichtigen bleibt jedoch, dass bei allen Patienten dieser Studien eine virale Pneumonie als Ursache des ARDS zugrunde lag.

Im Mai 2018 wurden im New England Journal of Medicine die Ergebnisse der aktuellen randomisierten, multizentrischen Studie zum Einsatz von extrakorporaler Membranoxygenierung bei schwerem ARDS veröffentlicht (ECMO to Rescue Lung Injury in Severe ARDS, EOLIA). 249 Patienten mit schwerem ARDS wurden in zwei Gruppen randomisiert. 124 Patienten erhielten eine ECMO-Therapie, 125 Patienten eine konventionelle ARDS-Therapie. Bei 121 der für das Verfahren randomisierten Patienten wurde die ECMO-Therapie durchgeführt. Innerhalb der Kontrollgruppe mit konventioneller Respiratortherapie kam es aufgrund therapierefraktärer Hypoxämie jedoch zu einem Crossover von 35 Patienten (28%), welche eine ECMO-Therapie erhielten. Nach 60 Tagen waren 44 Patienten der ECMO-Gruppe (35%) und 57 Patienten

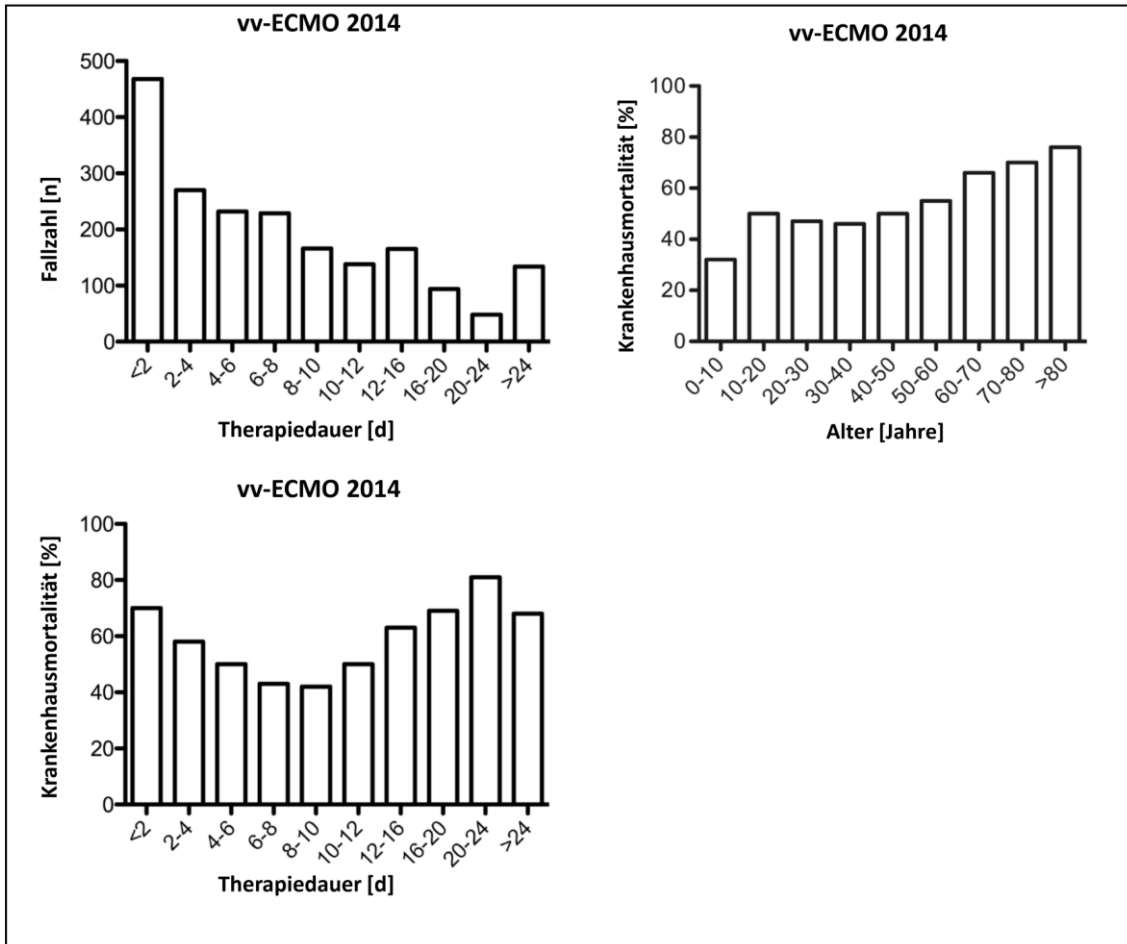
(46%) der Kontrollgruppe verstorben, signifikant war der Unterschied in der 60-Tage-Mortalität jedoch nicht ( $p=0,09$ ).[71]

Karagiannidis et al. analysierten und publizierten 2016 Daten des statistischen Bundesamtes aus den Jahren 2007 bis 2014 zum Einsatz extrakorporaler Verfahren in Deutschland (Abbildung 4a). Über diesen Zeitraum verdreifachte sich die Inzidenz der Therapien mit einer vv-ECMO von 1,0/100000 Einwohner im Jahr 2007 auf 3,0/100000 Einwohner im Jahr 2012 mit einem leichten Rückgang bis zum Jahr 2014 auf 2,4/100000 Einwohner. Die Krankenhaus-Mortalität unter ECMO-Therapie zeigte sich hingegen leicht rückläufig von 70% im Jahr 2008 auf 58,1% im Jahr 2014. Ab dem Jahr 2009 ist ein deutlicher Anstieg der ECMO-Fallzahlen zu verzeichnen, was unter anderem als Folge des 2009 veröffentlichten CESAR-Trial und der H1N1-Pandemie im Jahr 2009 gewertet werden kann (Abbildung 4a). Die Daten aus dem Jahr 2014 zeigen eine deutliche Variation der Dauer der vv-ECMO-Therapie in einem Bereich von weniger als 48 Stunden bis hin zu mehr als 24 Tagen, wobei nahezu ein Viertel der Patienten eine ECMO-Therapie für weniger als zwei Tage erhielt. Die höchste Krankenhausmortalität zeigte sich sowohl bei Patienten unter sehr kurzzeitiger als auch unter Langzeittherapie mit einer vv-ECMO. Die geringste Mortalität konnte bei einer Therapiedauer von 6-12 Tagen (Minimum 42,8% für 8-10 Tage) festgestellt werden. Zudem zeigte sich ein konstanter Anstieg der Mortalität einer vv-ECMO-Therapie mit zunehmendem Patientenalter (Abbildung 4b).[72]

**Abbildung 4a: Mortalität und Inzidenz der ECMO-Therapie in Deutschland** (modifiziert nach [72])



**Abbildung 4b: Durchschnittliche Dauer der vv-ECMO-Therapie, Mortalität in Abhängigkeit von Alter und Therapiedauer im Jahr 2014 in Deutschland (modifiziert nach [72])**



### 1.2.3. Anwendung der ECMO

Extrakorporale Lungenersatzverfahren werden eingesetzt, um einen ausreichenden Gasaustausch sicherzustellen, ventilatorassoziierte Lungenschädigungen zu minimieren und bereits geschädigtem Lungenparenchym eine Regeneration zu ermöglichen.

Hierzu wird bei Einsatz einer veno-venösen ECMO venöses Blut aus einer zentralen Vene pumpengetrieben durch heparinbeschichtete Schläuche in den Oxygenator geleitet. Im Oxygenator ist das Blut durch eine semipermeable Membran vom durchströmenden Gas, welches als Sweepgas bezeichnet wird, getrennt. Das Sweepgas ist Druckluft mit variablem Sauerstoffanteil, welcher am Mischer eingestellt wird. Entlang dem Konzentrationsgefälle diffundiert  $O_2$  durch die Membran in das Blut,  $CO_2$  diffundiert in entgegengesetzter Richtung aus dem Blut und wird mit dem durchströmenden Sweepgas entfernt. Von dort wird das nun oxygenierte und decarboxylierte Blut temperiert über die Rückgabekanüle in eine zentrale Vene zurückgegeben (Abbildung 5).[73]

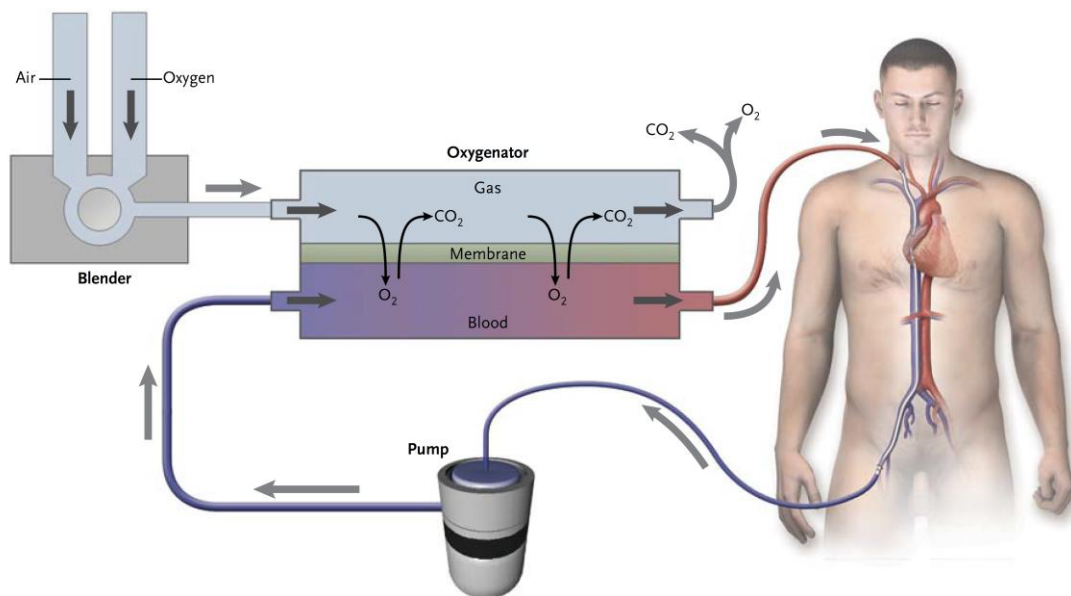


Abbildung 5: Funktionsweise ECMO [73]

Die Kanülierung erfolgt in Seldingertechnik mittels einer zweilumigen über die Vena jugularis interna eingebrachten Kanüle oder durch zwei separate Kanülen. Werden zwei separate Kanülen verwendet, wird in aller Regel die Entnahmekanüle via Vena femoralis und die Rückgabekanüle via Vena jugularis interna eingebracht (Abbildung 6). Anhand arterieller Blutgasanalysen wird die Einstellung am Mischer der ECMO durch Anpassung von Blutfluss, Frischgasfluss und Sauerstofffraktion vorgenommen. Während der ECMO-Therapie wird, zur Vermeidung thrombembolischer Komplikationen und Clotting des Oxygenators, eine Antikoagulation mit Heparin und einer aPTT von 50-60s durchgeführt.

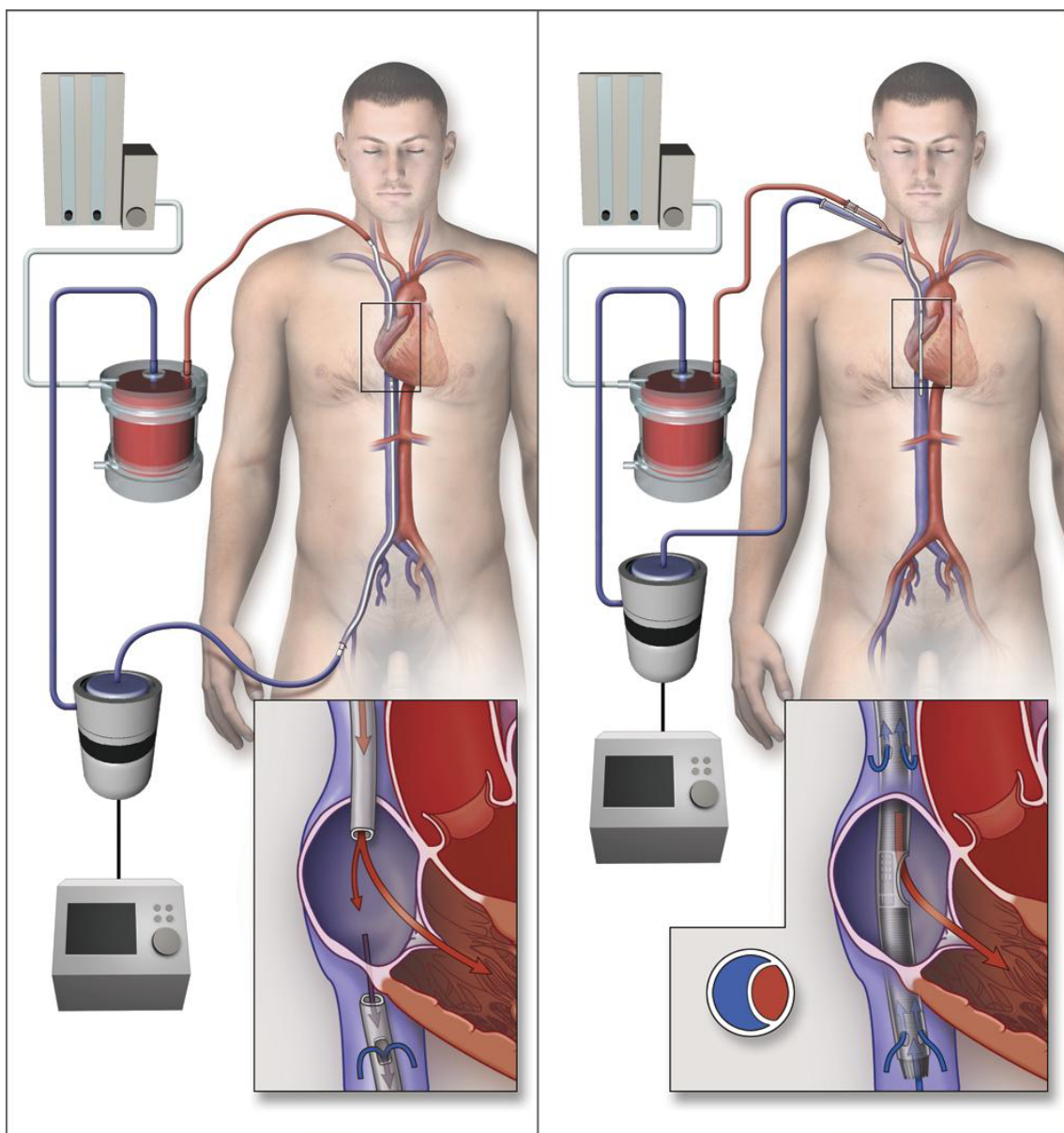


Abbildung 6: Kanülierung der vv-ECMO [73]

#### 1.2.4. Komplikationen

Bereits bei Anlage der großlumigen Kanülen kann es zur lebensbedrohlichen Perforation großer Gefäße kommen.[66] Im Vergleich mit der konventionellen Respiratortherapie ist unter ECMO-Therapie das Risiko schwerer Thrombozytopenien und transfusionsbedürftiger Blutungen erhöht. Dies ist auf den Kontakt der Thrombozyten mit der Fremdoberfläche in Leitungen und Oxygenator sowie die durch die mechanische Pumpe verursachten Scherkräfte zurückzuführen. Die Dauer der ECMO-Therapie scheint auf die Schwere der Thrombozytopenie keinen Einfluss zu haben.[74, 75] Die relevanten Blutungslokalisationen beinhalten gemäß Report der Extracorporeal Life Support Organization (ELSO) in absteigender Häufigkeit Blutungen an Kanülierungsstellen und chirurgischen Wunden sowie pulmonale und ZNS-Blutungen (Tabelle 7). Während eine Erschöpfung des Oxygenators mit Notwendigkeit eines Systemwechsels, insbesondere bei langer Therapiedauer häufiger auftritt (9,1% aller ECMO-Behandlungen), sind mechanische Fehlfunktionen der Pumpe äußerst selten (1,5%).[76] Weitere mögliche Komplikationen umfassen Infektionen an Kanülierungsstellen und intravasale Hämolyse.[71]

	Neonaten [%]	Kinder [%]	Erwachsene [%]
Pumpenfehlfunktion	1.6	2.2	1.5
Fehlfunktion des Oxygenators	5.7	10.6	9.1
Blutung an Kanülen	7.9	18.3	13.2
Chirurgische Blutungen	6.3	12.6	10.5
Pulmonale Blutungen	4.5	8.1	6.1
ZNS-Blutungen	7.6	6.4	3.9
ZNS-Infarkte	6.8	4.2	2.0
Nierenversagen	7.8	12.9	9.3
Hyperbilirubinämie	7.3	5.2	8.7
Infektion	5.8	16.8	17.5

### 1.2.5. Indikationen und Kontraindikationen

Aktuell existieren aufgrund der heterogenen Studienlage keine definitiven Empfehlungen, wann eine ECMO-Therapie indiziert ist. Bei schwerem ARDS mit refraktärer Hypoxämie mit einem  $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 < 80\text{mmHg}$  oder dekompensierter respiratorischer Azidose unter optimierter lungenprotektiver Beatmung mit erhöhtem PEEP und bereits erfolgter Lagerungstherapie und neuromuskulärer Blockade sollte die Anlage einer vv-ECMO erwogen werden.[55, 73] Mögliche Komplikationen durch die ECMO-Therapie müssen in die Entscheidungsfindung eingeschlossen werden.

Da zur Vermeidung thrombembolischer Komplikationen unter Durchführung einer ECMO-Therapie eine therapeutische Antikoagulation notwendig ist, besteht eine absolute Kontraindikation der extrakorporalen Zirkulation für Patienten, welche aus medizinischen Gründen nicht antikoaguliert werden dürfen, wie beispielsweise Patienten mit bestehender intrakranieller Blutung oder frischer cerebraler Ischämie. Hohe  $\text{FiO}_2$ -Werte ( $>0,8$ ) über einen Zeitraum von mehr als sieben Tagen und nicht-lungenprotektive

<b>Tabelle 8: Indikationen und Kontraindikationen der ECMO-Therapie in schwerem ARDS</b> (modifiziert nach [73])	
<b>Indikationen</b>	<p>Schwere Hypoxämie über mindestens 6h bei Patienten mit potenziell reversibler respiratorischer Insuffizienz (z.B. <math>\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 &lt; 80</math> trotz hohem PEEP-Level, typischerweise PEEP 15-20cmH<sub>2</sub>O)</p> <p>Unkompensierte Hyperkapnie mit Azidose (<math>\text{pH} &lt; 7,15</math>) trotz optimierter Respiratoreinstellungen</p> <p>Exzessiv hoher endinspiratorischer Plateaudruck trotz optimierter Respiratoreinstellungen (<math>&gt; 35\text{-}45\text{cmH}_2\text{O}</math>)</p>
<b>Relative Kontraindikationen</b>	<p>Hohem Beatmungsdruck bereits über mehr als 7 Tage erforderlich (endinspiratorischer Plateaudruck <math>&gt; 30\text{cmH}_2\text{O}</math>)</p> <p>Hohe <math>\text{FiO}_2</math> (<math>&gt;0,8</math>) bereits über mehr als sieben Tage erforderlich</p> <p>Eingeschränkter Zugang zu Gefäßen</p> <p>Jegliche Umstände oder Organdysfunktionen, welche die Wahrscheinlichkeit eines Gesamtbenefits durch die ECMO-Therapie limitieren (beispielsweise irreversible Hirnschädigung oder metastasiertes Grundleiden ohne weitere Therapieoptionen)</p>
<b>Absolute Kontraindikationen</b>	<p>Jeglicher Umstand, welcher eine therapeutische Antikoagulation des Patienten ausschließt</p>

Beatmung über mehr als sieben Tage sowie eingeschränkte Gefäßverhältnisse und bereits bestehende Organdysfunktionen, welche den möglichen Benefit einer ECMO-Therapie einschränken sind als relative Kontraindikationen zu werten (Tabelle 8).[73]

### **1.3. Fragestellung**

Ziel dieser Arbeit ist es, den Einfluss der extrakorporalen Membranoxygenierung auf das Outcome von Patienten mit einem Acute Respiratory Distress Syndrom zu untersuchen. Hierzu analysierten wir Daten unserer Patienten mit schwerem ARDS aus dem Zeitraum Dezember 2014 bis Mai 2018.

## **2. Material und Methoden**

### **2.1. Zulassung**

Die für diese Arbeit verwendeten Daten wurden an der Universitätsklinik für Anästhesiologie und Intensivmedizin Tübingen erhoben. Der Antrag zur Erhebung und Verwendung der Daten wurde der Ethik-Kommission des Universitätsklinikums Tübingen gestellt und zugelassen (768/2018BO2).

### **2.2. Patientenpopulation**

Die verwendeten Daten wurden zwischen Dezember 2014 und Mai 2018 auf unserer anästhesiologischen Intensivstation erhoben. Alle Patienten wurden entweder direkt in unserer Klinik aufgenommen oder zur weiteren Therapie des ARDS von externen Kliniken auf unsere Intensivstation verlegt. Die Selektion der Patienten erfolgte retrospektiv anhand von Abrechnungsdaten, welche mittels Filter für den ICD-10-Code des ARDS (J80.-) durchsucht wurden. Im nächsten Schritt wurden die Arztbriefe und das Patientendatenmanagementsystem (PDMS) gesichtet und ausgewertet.

Patienten konnten eingeschlossen werden, sofern binnen 24 Stunden nach Aufnahme in unserer Klinik eine ECMO-Therapie initiiert wurde. Patienten ohne ECMO-Unterstützung kamen für das Matching in Frage, sofern sie am ersten Tag invasiv beatmet wurden. Es gab kein Crossover von Patienten mit konventioneller Therapie in die Gruppe der Patienten mit ECMO-Therapie. Alle Patienten wurden entsprechend den aktuellen Empfehlungen zur Therapie des ARDS behandelt.[31]

### **2.3. Kriterien für eine ECMO-Therapie**

Die Indikationsstellung zur konventionellen Therapie oder ECMO-Therapie erfolgte durch das behandelnde Ärzteteam zum Zeitpunkt der Aufnahme des Patienten. Kriterien

zur Durchführung einer ECMO-Therapie waren gemäß der klinikinternen Verfahrensanweisung eine schwere Hypoxämie mit potenziell reversibler Ursache. Die schwere Hypoxämie ist definiert als  $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 < 50\text{mmHg}$  zeitunabhängig oder  $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 < 100\text{mmHg}$  über mindestens sechs Stunden. Des Weiteren zählen eine unkompensierte Hyperkapnie mit respiratorischer Azidose, nicht mögliche Einhaltung der Grenzen einer lungenprotektiven Beatmung ( $V_t < 6\text{ml/kgKG}$ , Plateaudruck  $\leq 35\text{mmHg}$ ) sowie beatmungsbedingtes Barotrauma mit Pneumothorax und/oder Mediastinalemphysem zu den Kriterien einer ECMO-Implantation. Eine invasive Beatmung von bereits mehr als sieben Tagen wurde als Ausschlusskriterium für die Implantation einer vv-ECMO gewertet.

#### **2.4. ECMO-Therapie**

Die ECMO-Therapie erfolgte ausschließlich veno-venös. Patienten, die aufgrund hämodynamischer Instabilität eine veno-arterielle Unterstützung benötigten, wurden aus der Studie ausgeschlossen. Die venöse Kanülierung erfolgte unter sonographischer und echokardiographischer Kontrolle unter sterilen Kautelen. Die eingesetzten Membranoxygeneratoren und Blutpumpen sowie der eingestellte Blutfluss waren standardisiert.

Nach ECMO-Implantation erfolgte die druckkontrollierte Beatmung, entsprechend unserem klinikinternen Standard, mit einem Tidalvolumen von  $3\text{-}4\text{ml/kgKG}$  (IBW) bei einem PEEP von  $10\text{-}20\text{cmH}_2\text{O}$  sowie einem Plateaudruck  $\leq 25\text{cmH}_2\text{O}$  und  $\Delta P < 15\text{cmH}_2\text{O}$ .

#### **2.5. Datenerfassung**

Alter, Geschlecht, Vitalparameter und Vorerkrankungen sowie Ursache des ARDS wurden zur späteren Auswertung erfasst. APACHE II und SAPS II der Patienten wurden

berechnet.  $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ , kreislaufunterstützende Medikamente und mittlere Dauer der invasiven Beatmung vor ECMO-Implantation wurden erhoben. Flüssigkeitsbilanzen und der Einsatz von Nierenersatzverfahren im Rahmen der intensivmedizinischen Versorgung wurden dokumentiert. Dauer der ECMO-Therapie, Beatmungsdauer und Aufenthaltsdauer auf der Intensivstation und Mortalität wurden ermittelt.

Eine Datenbank mit allen vorhandenen Patientendaten wurde angelegt, relevante klinische Parameter wurden aus dem PDMS erfasst.

## **2.6. Statistische Analyse**

Zunächst wurden die Grundmerkmale von ECMO-Gruppe und konventionell therapierten Patienten miteinander verglichen. Zur statistischen Analyse wurden kontinuierliche normalverteilte Daten mittels t-Test untersucht, nicht-normal verteilte ordinale oder kontinuierliche Daten mittels Mann-Whitney U-Test. Bei kategorischen Daten mit mehr als zwei Gruppen sowie mehr als zwei Kategorien kam der Chi<sup>2</sup>-Test zur Anwendung. Um mögliche Störvariablen zu berücksichtigen, welche die Mortalität beeinflussen, erfolgten im Anschluss univariable und multivariable Analysen mittels binärer logistischer Regressionsanalyse. Bei unvollständigen Datensätzen erfolgte ein paarweiser Ausschluss um den Informationsverlust, verglichen mit einem listenweisen Ausschluss, möglichst gering zu halten.

Um möglichst vergleichbare Gruppen zu gewährleisten erfolgte im nächsten Schritt ein Propensity-Score-Matching (PSM) mit einem Logit-Modell. 32 Paare aus je einem Patienten mit ECMO-Therapie und einem Patienten ohne ECMO-Therapie konnten gebildet werden und beide Gruppen erneut miteinander verglichen werden. Zur Analyse binärer Daten kam der exakte Test nach Fisher zum Einsatz. Binäre Daten mit mehr als zwei Kategorien oder mehr als zwei Gruppen wurden mittels Chi<sup>2</sup>-Test überprüft. Kontinuierliche und normalverteilte Daten wurden mittels t-Test, kontinuierliche oder ordinale Daten ohne Normalverteilung mittels Mann-Whitney U-Test analysiert.

Zur Klärung der Frage welche Variablen mit der Mortalität unter ECMO-Therapie assoziiert sind führten wir eine Kohortenanalyse der verstorbenen und überlebenden Patienten mit ECMO-Therapie durch. Zur Analyse binärer Daten kam der exakte Test nach Fisher, für binäre Daten mit mehr als zwei Kategorien der Zielgröße oder mehr als zwei Gruppen kam der Chi<sup>2</sup>-Test zum Einsatz. Ordinale oder kontinuierliche Daten ohne Normalverteilung wurden mit dem Mann-Whitney U-Test getestet, kontinuierliche Daten mit Normalverteilung wurden mit dem T-Test getestet. Zuletzt folgte eine univariable Analyse mittels binärer logistischer Regression, um mögliche Störvariablen zu berücksichtigen. Bei der statistischen Auswertung wurden wir durch das Institut für Biometrie der Universität Tübingen unterstützt. Verwendet wurde die IBM-Software SPSS Statistics for Windows v.28.0 (IBM Corp., 2020, Armonk, NY).

## **2.7. Endpunkte**

Der primäre Endpunkt der Untersuchung war die Mortalität mit und ohne ECMO-Therapie. Sekundäre Endpunkte waren Beatmungsdauer und Dauer des Aufenthaltes auf der Intensivstation.

### 3. Ergebnisse

#### 3.1. Kohortenanalyse konventionelle Therapie vs. ECMO-Therapie

##### 3.1.1. Patientenkollektiv der Kohortenanalyse

In dem Zeitraum von Dezember 2014 bis Mai 2018 wurden auf unserer Intensivstation 201 Patienten mit einem schweren ARDS behandelt. Hiervon wurden 96 Patienten konventionell therapiert, bei 105 Patienten wurde eine veno-venöse ECMO-Therapie durchgeführt. Alle Patienten wurden den aktuellen Empfehlungen[31] entsprechend lungenschutz beatmet, eine Lagerungstherapie wurde durchgeführt.

Um beide Patientengruppen miteinander vergleichen zu können, wurden Alter, Geschlecht und Vorerkrankungen der Patienten erfasst. Zudem wurden intensivmedizinische Scores zur Abschätzung der Krankheitsschwere (SAPS II, APACHE II) und Schweregrad des ARDS gemäß Berlin-Definition sowie Ursache des ARDS erfasst.

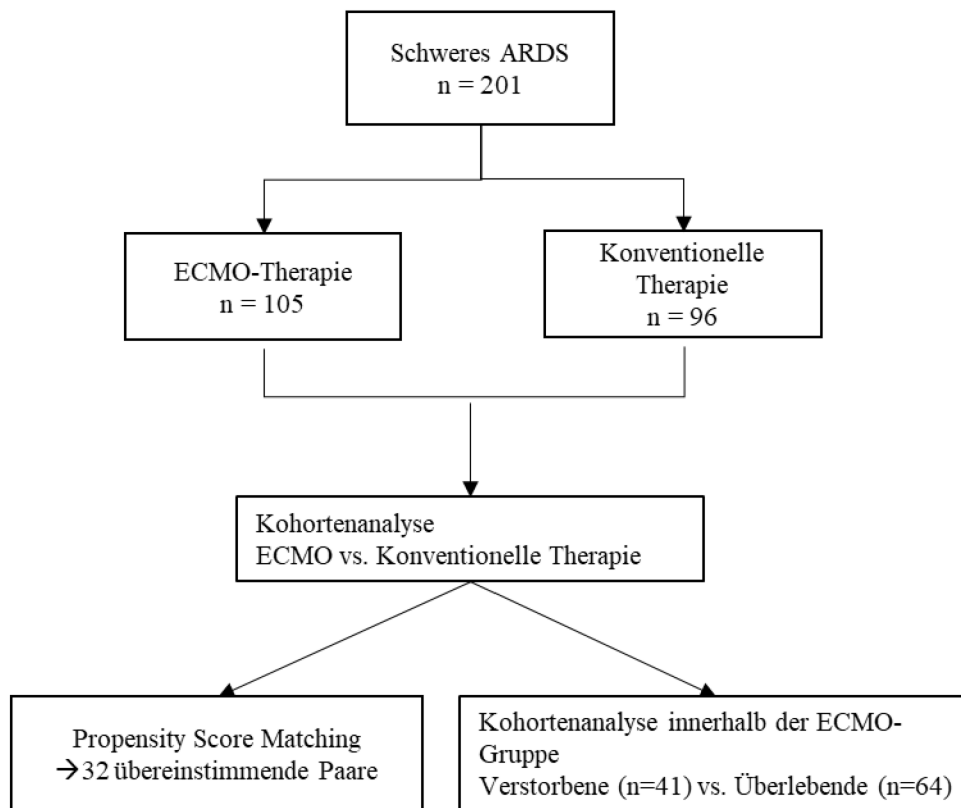


Abbildung 7: Patientenkollektive

### 3.1.2. Demographische Daten der Kohorten

Hinsichtlich des Alters unterschieden sich beide Patientengruppen signifikant. Patienten mit ECMO-Therapie waren im Mittel 51,4 Jahre alt, Patienten mit konventioneller Therapie 59,3 Jahre alt ( $p < 0,01$ ). Die Verteilung des Geschlechtes war ohne signifikanten Unterschied mit 67,6% männlichen Patienten in der ECMO-Gruppe gegenüber 67,7% männlichen Patienten in der konventionell therapierten Gruppe.

Während die Erkrankungsschwere mittels SAPS II einen signifikant höheren Wert in der ECMO-Gruppe zeigte (ECMO 44,4 vs. Ohne ECMO 39,03;  $p = 0,037$ ), bestand in der Klassifizierung mittels APACHE II-Score kein signifikanter Unterschied (ECMO 24,4 vs. Ohne ECMO 24,0;  $p = 0,754$ ). Zwischen den Wasserbilanzen beider Gruppen zeigte sich kein signifikanter Unterschied. (Tabelle 9)

**Tabelle 9: Demographische Daten der untersuchten Kohorten**

	n	Ohne ECMO	n	ECMO	p-Wert
<b>Alter Mittelwert (<math>\pm</math>SD)</b>	<b>96</b>	<b>59,3 (17,2)</b>	<b>105</b>	<b>51,4 (14,6)</b>	<b>&lt;0,01<sup>Ttest</sup></b>
Geschlecht					
Männlich n (%)	96	65 (67,7%)	105	71 (67,6%)	0,989 <sup>Chi2</sup>
Weiblich n (%)		31 (32,3%)		34 (32,4%)	
APACHE II Mittelwert ( $\pm$ SD)	91	24,0 (8,8)	97	24,4 (7,0)	0,754 <sup>Ttest</sup>
<b>SAPS II Mittelwert (<math>\pm</math>SD)</b>	<b>96</b>	<b>39,03 (19,7)</b>	<b>105</b>	<b>44,4 (16,7)</b>	<b>0,037<sup>Ttest</sup></b>
Summe Bilanz Mittelwert ( $\pm$ SD)	96	181,3 (13580)	105	-71,85 (16090)	0,90 <sup>Ttest</sup>

### 3.1.3. Schweregrad und Ätiologie des ARDS

Der PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub> bei Aufnahme unterschied sich in beiden Gruppen. Mit einem Mittelwert von 101,3mmHg hatten die Patienten der ECMO-Gruppe eine signifikant schlechtere Oxygenierung als Patienten mit konventioneller Therapie, welche einen durchschnittlichen PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub>-Wert von 159,8 zeigten (p<0,01). Dies spiegelt sich auch in der Schweregradverteilung des ARDS bei Aufnahme wider. Während 100% der Patienten mit ECMO-Therapie per Definition ein schweres ARDS hatten, bestand bei konventionell therapierten Patienten zu 63,5% ein schweres ARDS und in 36,5% ein moderates ARDS.

Hinsichtlich der Ätiologie des ARDS bestanden zwischen beiden Gruppen signifikante Unterschiede. Pulmonale Infektionen waren unter 60,4% der ECMO-Patienten Auslöser des ARDS in der Gruppe der konventionell therapierten Patienten hingegen nur 38,5%. Andere Infektionen wurden in 10,4% der Patienten mit ECMO und in 31,3% der Patienten ohne ECMO-Therapie als Auslöser identifiziert. Bei 29,2% der Patienten mit ECMO und bei 30,2% der Patienten ohne ECMO lag dem ARDS keine Infektion zu Grunde. (Tabelle 10)

Tabelle 10: Schweregrad und Ätiologie des ARDS					
	n	Ohne ECMO	n	ECMO	p-Wert
PaO <sub>2</sub> /FiO <sub>2</sub> bei Aufnahme Mittelwert (±SD)	96	159,8 (81,4)	105	101,3 (66,4)	<0,01 <sup>Ttest</sup>
<b>Schweregrad</b>					
Mild n (%)	96	0 (0%)	105	0	<0,001 <sup>Chi2</sup>
Moderat n (%)		35 (36,5%)		0	
Schwer n (%)		61 (63,5%)		105 (100%)	
<b>Ätiologie</b>					
Pulmonale Infektion n (%)	96	37 (38,5%)	96	58 (60,4%)	0,001 <sup>Chi2</sup>
Andere Infektion n (%)		30 (31,3%)		10 (10,4%)	
Other n (%)		29 (30,2%)		28 (29,2%)	

### 3.1.4. Verteilung von Vorerkrankungen in den Kohorten

In beiden Gruppen waren pulmonale (ECMO 12,5% vs. Ohne ECMO 6,3%;  $p=0,137$ ) und kardiale (ECMO 13,5% vs. Ohne ECMO 15,6%;  $p=0,683$ ) Vorerkrankungen gleichmäßig verteilt. Auch hinsichtlich arterieller Hypertonie (ECMO 35,4% vs. Ohne ECMO 45,8%;  $p=0,142$ ), Diabetes mellitus (ECMO 20,8% vs. Ohne ECMO 18,8%;  $p=0,717$ ), pAVK (ECMO 15,6% vs. Ohne ECMO 13,5%;  $p=0,683$ ) und chronischen Nierenerkrankungen (ECMO 8,3% vs. Ohne ECMO 9,4%;  $p=0,799$ ) bestand kein signifikanter Unterschied in den beiden Gruppen. Ebenso konnte kein signifikanter Unterschied in der Verteilung von Autoimmunerkrankungen (ECMO 9,4% vs. Ohne ECMO 5,2%;  $p=0,267$ ), Malignomen (ECMO 14,6% vs. Ohne ECMO 21,9%;  $p=0,191$ ), psychischen Erkrankungen (ECMO 7,3% vs. Ohne ECMO 4,2%;  $p=0,352$ ) und strukturellen ZNS-Erkrankungen (ECMO 17,7% vs. Ohne ECMO 21,9%;  $p=0,469$ ). Lediglich bezüglich der Verteilung von Adipositas und Nikotingenuss bestand ein signifikanter Unterschied zwischen den untersuchten Gruppen. So bestand in der Gruppe mit ECMO-Therapie bei 24% der Patienten eine Adipositas, in der Gruppe mit konventioneller Therapie hingegen nur bei 7,3% der Patienten ( $p=0,001$ ). Nikotinkonsum in der Vorgeschichte war unter Patienten mit ECMO-Therapie mit 32,3% signifikant häufiger als in der konventionell therapierten Gruppe mit 14,6% ( $p=0,004$ ). (Tabelle 11)

<b>Tabelle 11: Verteilung von Vorerkrankungen in den untersuchten Kohorten</b>					
	n	Ohne ECMO	n	ECMO	p-Wert
Pulmonale Vorerkrankungen n (%)	96	6 (6,3%)	96	12 (12,5%)	0,137 <sup>Chi2</sup>
Kardiale Vorerkrankungen n (%)	96	15 (15,6%)	96	13 (13,5%)	0,683 <sup>Chi2</sup>
<b>Nikotin n (%)</b>	<b>96</b>	<b>14 (14,6%)</b>	<b>96</b>	<b>31 (32,3%)</b>	<b>0,004<sup>Chi2</sup></b>
pAVK n (%)	96	13 (13,5%)	96	15 (15,6%)	0,683 <sup>Chi2</sup>
Chronische Nierenerkrankungen n (%)	96	9 (9,4%)	96	8 (8,3%)	0,799 <sup>Chi2</sup>
Arterielle Hypertonie n (%)	96	44 (45,8%)	96	34 (35,4%)	0,142 <sup>Chi2</sup>
Diabetes mellitus n (%)	96	18 (18,8%)	96	20 (20,8%)	0,717 <sup>Chi2</sup>
Autoimmunerkrankungen n (%)	96	5 (5,2%)	96	9 (9,4%)	0,267 <sup>Chi2</sup>
Malignome n (%)	96	21 (21,9%)	96	14 (14,6%)	0,191 <sup>Chi2</sup>
<b>Adipositas n (%)</b>	<b>96</b>	<b>7 (7,3%)</b>	<b>96</b>	<b>23 (24%)</b>	<b>0,001<sup>Chi2</sup></b>
Psychische Erkrankungen n (%)	96	4 (4,2%)	96	7 (7,3%)	0,352 <sup>Chi2</sup>
Strukturelle ZNS-Erkrankungen n (%)	96	21 (21,9%)	96	17 (17,7%)	0,469 <sup>Chi2</sup>

### 3.1.5. Endpunkte von konventioneller Therapie vs. ECMO-Therapie

Mediane Beatmungsdauer und die Dauer des Aufenthaltes auf der Intensivstation unterschieden sich in beiden Gruppen signifikant. Patienten unter ECMO-Therapie hatten eine mediane Beatmungsdauer von 484h, Patienten unter konventioneller Therapie hingegen 296h ( $p=0,04$ ). Ebenso war die mediane Aufenthaltsdauer auf der Intensivstation in der ECMO-Gruppe mit 24 Tagen signifikant länger als bei Patienten ohne ECMO-Therapie (16 Tage;  $p=0,02$ ). Hinsichtlich der Mortalität konnte kein relevanter Unterschied zwischen den beiden Gruppen festgestellt werden (ECMO 39% vs. Ohne ECMO 33,3%;  $p=0,4$ ). (Tabelle 12)

<b>Tabelle 12: Ergebnisse der untersuchten Kohorten</b>					
	n	Ohne ECMO	n	ECMO	p-Wert
<b>Aufenthalt ICU [d] median (p25-75)</b>	<b>96</b>	<b>16 (5,3-38)</b>	<b>105</b>	<b>24 (14-35)</b>	<b>0,02<sup>MW</sup></b>
<b>Beatmungsdauer [h] median (p25-75)</b>	<b>96</b>	<b>296 (92-722)</b>	<b>105</b>	<b>484 (264-784)</b>	<b>0,04<sup>MW</sup></b>
Verstorben n (%)	96	32 (33,3%)	105	41 (39%)	0,400 <sup>Chi2</sup>

### 3.1.6. Univariable und Multivariable Analysen

Um mögliche Störfaktoren wie Alter, Geschlecht, SAPS II und Schweregrad des ARDS zu berücksichtigen, führten wir univariable und multivariable Analysen mittels binärer logistischer Regression durch.

Die univariable Analyse zeigte keinen signifikanten Einfluss von männlichem Geschlecht ( $p=0,259$ ), Nikotinkonsum ( $p=0,335$ ), arterieller Hypertonie ( $p=0,494$ ) oder Adipositas ( $p=0,541$ ) auf die Mortalität des ARDS. Auch pulmonale Vorerkrankungen ( $p=0,375$ ), initialer  $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$  zum Zeitpunkt der Aufnahme auf die Intensivstation ( $p=0,803$ ), Ätiologie des ARDS sowie eine erfolgte ECMO-Therapie ( $p=0,400$ ) hatten keinen signifikanten Einfluss auf die Mortalität. Hingegen beeinflussten Alter ( $p<0,01$ ), APACHE II ( $p<0,01$ ), SAPS II ( $p<0,01$ ) und Schweregrad des ARDS ( $p=0,013$ ) die Mortalität des ARDS signifikant. Der hohe Schweregrad des ARDS hat mit einem OR 3,27 die höchste klinische Relevanz unter den untersuchten Parametern.

Die multiple logistische Regressionsanalyse zeigte ebenfalls keinen signifikanten Einfluss von männlichem Geschlecht ( $p=0,154$ ), Ätiologie des ARDS, pulmonalen Vorerkrankungen ( $p=0,385$ ) und einer ECMO-Therapie ( $p=0,514$ ) auf die Mortalität eines ARDS. Hingegen konnte für SAPS II ( $p=0,012$ ) und Schweregrad des ARDS ( $p=0,02$ ) ein signifikanter Einfluss auf die Mortalität des ARDS gezeigt werden.

Die Ergebnisse von univariabler und multivariabler Analyse sind in Tabelle 13 zusammengestellt.

<b>Tabelle 13: Univariable und multivariable Analysen: Risiko Mortalität (binäre logistische Regression)</b>						
	<b>Univariate</b>			<b>Multivariate</b>		
	OR	95% CI	p-Wert	OR	95% CI	p-Wert
<b>Alter</b>	<b>1,040</b>	<b>1,02 – 1,06</b>	<b>&lt;0,01</b>			
männliches Geschlecht	1,437	0,77 – 2,69	0,259	1,54	0,83 – 3,35	0,154
<b>APACHE II</b>	<b>1,084</b>	<b>1,04 – 1,13</b>	<b>&lt;0,01</b>			
<b>SAPS II</b>	<b>1,028</b>	<b>1,01 – 1,05</b>	<b>&lt;0,01</b>	<b>1,02</b>	<b>1,005 – 1,04</b>	<b>0,012</b>
<b>Schweregrad</b> Moderat n (%) Schwer n (%)	<b>1</b> <b>3,27</b>	<b>1,29 – 8,31</b>	<b>0,013</b>	<b>1</b> <b>3,54</b>	<b>1,22 – 10,24</b>	<b>0,020</b>
PaO <sub>2</sub> /FiO <sub>2</sub> bei Aufnahme	1,00	0,99 – 1,01	0,803			
Ätiologie Pulmonale Infektion Andere Infektion Andere n (%)	1,05 1,77 1	0,52 – 2,12 0,77 – 4,09	0,893 0,180	1,03 1,79 1	0,49 – 2,17 0,73 – 4,45	0,932 0,206
Pulmonale Vorerkrankungen	1,56	0,59 – 4,16	0,375	1,57	0,57 – 4,37	0,385
Nikotin	0,70	0,34 – 1,45	0,335			
Arterielle Hypertonie	0,81	0,44 – 1,49	0,494			
Adipositas	0,77	0,33 – 1,79	0,541			
Erfolgte ECMO-Therapie	1,28	0,72 – 2,28	0,400	0,79	0,39 – 1,61	0,514

### 3.2. Propensity-Score-Matching

Zur Gewährleistung vergleichbarer Gruppen führten wir ein Propensity-Score-Matching durch. 32 Patientenpaare konnten so gebildet werden und erneut die beiden Patientengruppen, mit ECMO-Therapie und konventionelle ARDS-Therapie, miteinander verglichen werden (Abbildung 8).

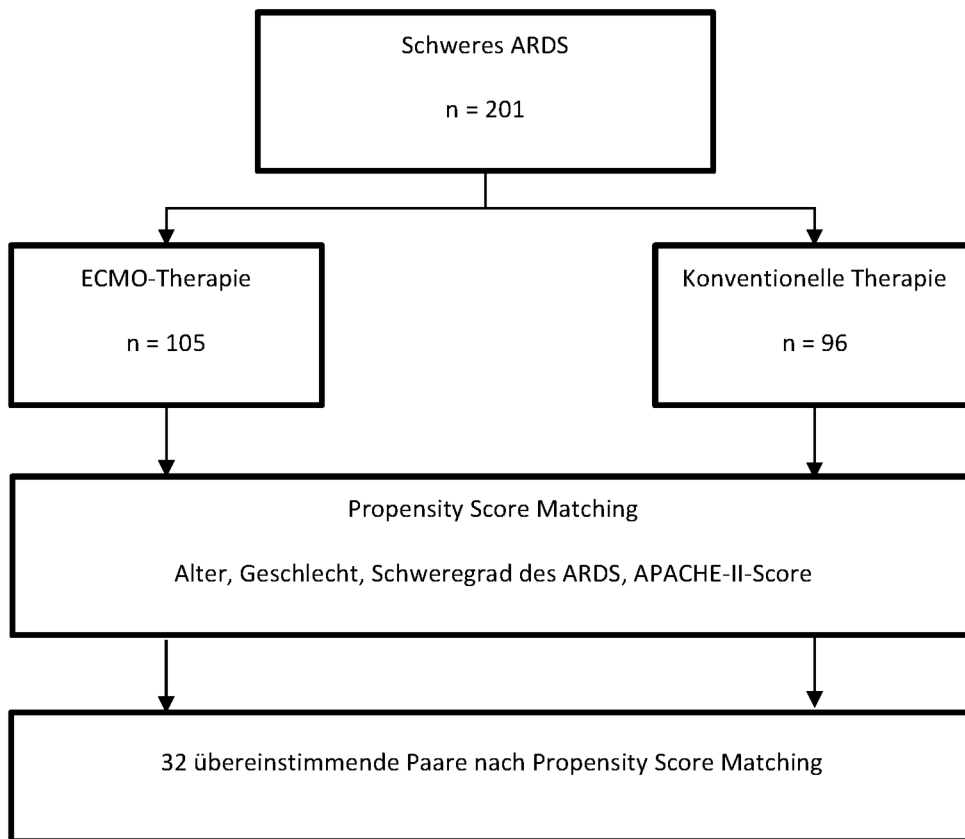


Abbildung 8: Patientenselektion für Propensity-Score-Matching

### 3.2.1. Patientenkollektiv nach Propensity-Score-Matching

In der Gruppe mit ECMO-Therapie waren 68,8% der Patienten männlichen und hatten im Mittel ein Lebensalter von 53,8 Jahren, in der Gruppe ohne ECMO-Therapie waren 62,5% männlich ( $p=0,599$ ) und im Mittel 56,8 Jahre alt ( $p=0,417$ ).

Die intensivmedizinischen Scores SAPS II und APACHE II zeigten zwischen beiden Gruppen keinen signifikanten Unterschied. Die Wasserbilanzen unterschieden sich nicht signifikant. (Tabelle 14)

<b>Tabelle 14: Demographische Daten nach Propensity-Score-Matching</b>					
	n	Ohne ECMO	n	ECMO	p-Wert
Alter Mittelwert ( $\pm$ SD)	32	56,8 (16,4)	32	53,8 (13,8)	0,417 <sup>Ttest</sup>
Geschlecht					
Männlich n (%)	32	20 (62,5%)	32	22 (68,8%)	0,599 <sup>Chi2</sup>
Weiblich n (%)		12 (37,5%)		10 (31,2%)	
APACHE II Mittelwert ( $\pm$ SD)	32	23,3 (9,1)	32	23,0 (6,5)	0,882 <sup>Ttest</sup>
SAPS II Mittelwert ( $\pm$ SD)	32	40,9 (20,7)	32	41,1 (13,4)	0,997 <sup>Ttest</sup>
Summe Bilanz Mittelwert ( $\pm$ SD)	32	-1747,4 (12017)	32	-1239,8 (16873)	0,890 <sup>Ttest</sup>

### 3.2.2. Schweregrad und Ätiologie des ARDS nach Propensity-Score-Matching

Der initiale PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub> bei Aufnahme auf die Intensivstation unterschied sich nicht signifikant (ECMO 116,8 vs. Ohne ECMO 112,8; p=0,846) in den Gruppen. Die Schweregradeinteilung des ARDS gemäß Berlin-Definition war gleichmäßig verteilt, in beiden Gruppen hatten 100% der Patienten ein schweres ARDS.

Betrachtete man die Ätiologie des ARDS so fielen signifikante Unterschiede auf. Unter den Patienten mit ECMO-Therapie überwog die pulmonale Infektion mit 53,1%, gefolgt von 37,5% ohne infektiöse Genese. Infektionen ohne pulmonalen Fokus waren zu lediglich 9,4% als Auslöser für das ARDS verantwortlich. Bei den Patienten ohne ECMO-Therapie überwogen pulmonale Infektionen mit 62,5% noch deutlicher, jedoch gefolgt von Infektionen ohne pulmonalen Fokus in 25% der Fälle. Ein ARDS ohne zugrundeliegende Infektion trat bei lediglich 12,5% der Patienten unter konventioneller Therapie auf. (Tabelle 15)

<b>Tabelle 15: Schweregrad und Ätiologie des ARDS nach Propensity-Score-Matching</b>					
	n	Ohne ECMO	n	ECMO	p-Wert
PaO <sub>2</sub> /FiO <sub>2</sub> bei Aufnahme Mittelwert (±SD)	32	112,8 (59,7)	32	116,8 (98,2)	0,846 <sup>Ttest</sup>
Schweregrad					
Mild n (%)	32	0 (0%)	32	0 (0%)	0,999 <sup>Fisher</sup>
Moderat n (%)		0 (0%)		0 (0%)	
Schwer n (%)		32 (100%)		32 (100%)	
<b>Ätiologie</b>					
<b>Pulmonale Infektion n (%)</b>	32	<b>20 (62,5%)</b>	32	<b>17 (53,1%)</b>	<b>0,04<sup>Fisher</sup></b>
<b>Andere Infektion n (%)</b>		<b>8 (25%)</b>		<b>3 (9,4%)</b>	
<b>Other n (%)</b>		<b>4 (12,5%)</b>		<b>12 (37,5%)</b>	

### 3.2.3 Verteilung von Vorerkrankungen nach Propensity-Score-Matching

Hinsichtlich der bestehenden Vorerkrankungen unterschieden sich die Gruppen nicht signifikant. Pulmonale und kardiovaskuläre Vorerkrankungen sowie chronische Nierenerkrankungen, Diabetes mellitus und strukturelle ZNS-Erkrankungen waren in den Gruppen gleichmäßig verteilt. Auch bezüglich Malignomen, Nikotinkonsum und Adipositas bestand zwischen den Gruppen kein relevanter Unterschied. Arterielle Hypertonie war mit je 37,5% in beiden Gruppen identisch verteilt. (Tabelle 16)

<b>Tabelle 16: Verteilung von Vorerkrankungen nach Propensity-Score-Matching</b>					
	n	Ohne ECMO	n	ECMO	p-Wert
Pulmonale Vorerkrankungen n (%)	32	2 (6,3%)	32	1 (3,1%)	0,554 <sup>Chi2</sup>
Kardiovaskuläre Vorerkrankungen n (%)	32	4 (12,5%)	32	6 (18,8%)	0,491 <sup>Chi2</sup>
Nikotin n (%)	32	4 (12,5%)	32	5 (15,6%)	0,719 <sup>Chi2</sup>
Chronische Nierenerkrankungen n (%)	32	2 (6,3%)	32	5 (15,6%)	0,230 <sup>Chi2</sup>
Arterielle Hypertonie n (%)	32	12 (37,5%)	32	12 (37,5%)	0,999 <sup>Chi2</sup>
Diabetes mellitus n (%)	32	6 (18,8%)	32	8 (25%)	0,545 <sup>Chi2</sup>
Malignom n (%)	32	7 (21,9%)	32	5 (15,6%)	0,522 <sup>Chi2</sup>
Adipositas n (%)	32	4 (12,5%)	32	5 (15,6%)	0,719 <sup>Chi2</sup>
Strukturelle ZNS-Erkrankungen n (%)	32	8 (25%)	32	6 (18,8%)	0,545 <sup>Chi2</sup>

### 3.2.4. Endpunkte nach Propensity-Score-Matching

Die mediane Beatmungsdauer lag in der Gruppe mit ECMO-Therapie bei 492h, gegenüber 439,9h in der Gruppe ohne ECMO-Unterstützung ( $p=0,601$ ). Die Mortalität differierte zwischen den beiden Gruppen nicht signifikant. (ECMO 37,5% vs. Ohne ECMO 21,9%;  $p=0,274$ ). (Tabelle 17)

**Tabelle 17: Endpunkte nach Propensity-Score-Matching**

	n	Ohne ECMO	n	ECMO	p-Wert
Beatmungsdauer in h median (p25-75)	32	439,9 (139-957)	32	492 (280-714)	0,601 <sup>MW</sup>
Verstorben n (%)	32	7 (21,9%)	32	12 (37,5%)	0,274 <sup>Chi2</sup>

### **3.3. Kohortenanalyse der Überlebenden und Verstorbenen unter ECMO-Therapie**

Als nächsten Schritt verglichen wir innerhalb der ECMO-Gruppe die Grundmerkmale und Vorerkrankungen der Patienten, welche die Therapie überlebten mit denen der Patienten, die während der Therapie verstarben.

#### **3.3.1. Demographische Daten von Überlebenden und Verstorbenen mit ECMO**

Mit einem durchschnittlichen Alter von 56,1 Jahren waren die verstorbenen Patienten im Mittel signifikant älter als die Patienten, welche die Therapie überlebten (48,4 Jahre,  $p=0,008$ ). Die Verteilung der Geschlechter zeige keinen relevanten Unterschied in den beiden Gruppen.

Die intensivmedizinischen Scores APACHE II und SAPS II zeigten signifikante Unterschiede in der Verteilung. Während unter den verstorbenen Patienten der SAPS II-Score im Mittel bei 52,4 lag, betrug der Score bei den überlebenden 39,3 ( $p<0,01$ ). Auch der APACHE II-Score war unter den Verstorbenen mit 27,3 signifikant höher als bei den Überlebenden mit 22,7 ( $p=0,002$ ). Die mittlere Beatmungsdauer war in der Gruppe der verstorbenen Patienten mit 401h signifikant niedriger als in der Gruppe der Überlebenden mit einem Wert von 508h ( $p=0,044$ ). Die Wasserbilanz über den gesamten Aufenthalt auf der Intensivstation war bei verstorbenen Patienten mit einem Mittelwert von +9026ml signifikant höher als bei den Überlebenden. Diese hatten eine durchschnittliche Bilanz von -5900,4ml ( $p<0,001$ ). (Tabelle 18)

**Tabelle 18: Demographische Daten der ECMO-Kohorte**

	n	Überleben	n	Verstorben	p-Wert
<b>Alter Mittelwert (±SD)</b>	<b>64</b>	<b>48,4 (13,6)</b>	<b>41</b>	<b>56,1 (15,1)</b>	<b>0,008<sup>Ttest</sup></b>
Geschlecht					
Männlich n (%)	64	43 (67,2%)	41	28 (68,3%)	0,906 <sup>Chi2</sup>
Weiblich n (%)		21 (32,8%)		13 (31,7%)	
<b>APACHE II Mittelwert (±SD)</b>	<b>61</b>	<b>22,7 (5,9)</b>	<b>36</b>	<b>27,3 (7,8)</b>	<b>0,002<sup>Ttest</sup></b>
<b>SAPS II Mittelwert (±SD)</b>	<b>64</b>	<b>39,3 (14,7)</b>	<b>41</b>	<b>52,4 (16,7)</b>	<b>&lt;0,01<sup>Ttest</sup></b>
<b>Beatmungsdauer in h median (p25-75)</b>	<b>64</b>	<b>508 (308-791)</b>	<b>41</b>	<b>401 (83-727)</b>	<b>0,044<sup>MW</sup></b>
<b>Summe Bilanz Mittelwert (±SD)</b>	<b>64</b>	<b>-5900,4 (15182)</b>	<b>41</b>	<b>9026 (13073)</b>	<b>&lt;0,001<sup>Ttest</sup></b>

### 3.3.2. Schweregrad und Ätiologie des ARDS von Überlebenden und Verstorbenen

Bezüglich des initialen PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub> zum Zeitpunkt der Aufnahme auf unsere Intensivstation unterschieden sich beide Gruppen nicht.

Hinsichtlich der Ursache des ARDS zeigte sich in den Gruppen kein signifikanter Unterschied. Pulmonale Infektion, extrapulmonale Infektionen und andere Ursachen für das ARDS waren gleichmäßig unter den beiden Gruppen verteilt. (Tabelle 19)

**Tabelle 19: PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub> bei Aufnahme und Ätiologie des ARDS in der ECMO-Kohorte**

	n	Überleben	n	Verstorben	p-Wert
PaO <sub>2</sub> /FiO <sub>2</sub> bei Aufnahme Mittelwert (±SD)	64	106,2 (74,7)	41	93,6 (50,7)	0,348 <sup>Ttest</sup>
Ätiologie					
Pulmonale Infektion n (%)	61	38 (62,3%)	35	20 (57,1%)	0,639 <sup>Chi2</sup>
Andere Infektion n (%)		5 (8,2%)		5 (14,3%)	
Andere n (%)		18 (29,5%)		10 (28,6%)	

### 3.3.3 Vorerkrankungen der Überlebenden und Verstorbenen mit ECMO-Therapie

Die Betrachtung der Komorbiditäten zeigte keine relevanten Unterschiede in kardialen und pulmonalen Vorerkrankungen. Nikotinkonsum, pAVK, Diabetes mellitus und Adipositas waren gleichmäßig verteilt. Auch Malignome, Autoimmunerkrankungen, strukturelle ZNS-Erkrankungen und chronische Nierenerkrankungen traten in beiden Gruppen gleichermaßen auf. Akutes Nierenversagen und Notwendigkeit einer Nierenersatztherapie kamen in beiden Gruppen ohne signifikanten Unterschied vor. Lediglich eine arterielle Hypertonie konnte in der Gruppe der überlebenden Patienten mit einem Anteil von 42,6% signifikant häufiger nachgewiesen werden als in der Gruppe der Verstorbenen mit 22,9% (p=0,050). (Tabelle 20)

**Tabelle 20: Vorerkrankungen in der ECMO-Kohorte**

	n	Überleben	n	Verstorben	p-Wert
Pulmonale Vorerkrankungen n (%)	61	7 (11,5%)	35	5 (14,3%)	0,689 <sup>Chi2</sup>
Kardiale Vorerkrankungen n (%)	61	6 (9,8%)	35	7 (20%)	0,161 <sup>Chi2</sup>
Nikotin n (%)	61	20 (32,8%)	35	11 (31,4%)	0,891 <sup>Chi2</sup>
pAVK n (%)	61	9 (14,8%)	35	6 (17,1%)	0,756 <sup>Chi2</sup>
Chronische Nierenerkrankungen n (%)	61	4 (6,6%)	35	4 (11,4%)	0,406 <sup>Chi2</sup>
<b>Arterielle Hypertonie n (%)</b>	<b>61</b>	<b>26 (42,6%)</b>	<b>35</b>	<b>8 (22,9%)</b>	<b>0,050<sup>Chi2</sup></b>
Diabetes mellitus n (%)	61	14 (23%)	35	6 (17,1%)	0,500 <sup>Chi2</sup>
Autoimmunerkrankungen n (%)	61	4 (6,6%)	35	5 (14,3%)	0,279 <sup>Fisher</sup>
Malignom n (%)	61	8 (13,1%)	35	6 (17,1%)	0,590 <sup>Chi2</sup>
Adipositas n (%)	61	16 (26,2%)	35	7 (20%)	0,491 <sup>Chi2</sup>
Strukturelle ZNS-Erkrankungen n (%)	61	10 (16,4%)	35	7 (20%)	0,656 <sup>Chi2</sup>

### 3.3.4. Einfluss des eingesetzten ECMO-Modells auf die Mortalität

Welches ECMO-Modell für die Therapie eingesetzt wurde, unterschied sich zwischen den Gruppen nicht signifikant. (Tabelle 21)

<b>Tabelle 21: Verwendete ECMO-Modelle</b>					
	n	Überleben	n	Verstorben	p-Wert
Keine ILA n (%)	56	39 (69,6%)	29	16 (55,2%)	0,233 <sup>Chi2</sup>
ILA n (%)		17 (30,4%)		13 (44,8%)	
Keine ROTAFLOW n (%)	56	29 (51,8%)	29	15 (51,7%)	0,999 <sup>Chi2</sup>
ROTAFLOW n (%)		27 (48,2%)		14 (48,3%)	
Keine CARDIOHELP n (%)	56	41 (73,2%)	29	22 (75,9%)	0,803 <sup>Chi2</sup>
CARDIOHELP n (%)		15 (26,8%)		7 (24,1%)	
Keine THORATEC n (%)	56	53 (94,6%)	29	28 (96,6%)	0,999 <sup>Fisher</sup>
THORATEC n (%)		3 (5,4%)		1 (3,4%)	

### 3.3.5. Kreislaufaktive Medikation in der ECMO-Kohorte

Der Einsatz kreislaufunterstützender Medikamente in der ECMO-Kohorte wurde erhoben und analysiert. Zwischen Überlebenden und Verstorbenen mit ECMO-Therapie zeigte sich kein signifikanter Unterschied im Einsatz von Vasopressoren und Inotropika. (Tabelle 22)

<b>Tabelle 22: Kreislaufaktive Medikation in der ECMO-Kohorte</b>					
	n	Überleben	n	Verstorben	p-Wert
Noradrenalin n (%)	64	29 (45,3%)	41	10 (24,4%)	0,092 <sup>Chi2</sup>
0 – 0,15 [ $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ ]		17 (26,6%)		14 (34,1%)	
0,1501 – 0,4 [ $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ ]		18 (28,1%)		17 (41,5%)	
Dobutamin ja n (%)	64	12 (18,8%)	41	8 (19,5%)	0,923 <sup>Chi2</sup>
Milrinon ja n (%)	64	9 (14,1%)	41	11 (26,8%)	0,129 <sup>Chi2</sup>
Adrenalin ja n (%)	64	2 (3,1%)	41	4 (9,8%)	0,153 <sup>Chi2</sup>

### 3.3.6. Transfusionen und Substitution von Albumin in der ECMO-Kohorte

Die Substitution von Humanalbumin und Transfusionsbedarf von Erythrozytenkonzentrate, gefrorenen Frischplasmen und Thrombozytenkonzentrat wurden ermittelt. Weder Transfusionsbedarf noch die Notwendigkeit der Substitution von Humanalbumin unterscheiden sich zwischen den beiden Gruppen signifikant. (Tabelle 23)

<b>Tabelle 23: Transfusionen und Substitution von Humanalbumin in der ECMO-Kohorte</b>					
	n	Überleben	n	Verstorben	p-Wert
Albumin [ml]					
Nein n (%)	64	10 (15,6%)	41	7 (17,1%)	0,569 <sup>Chi2</sup>
0,001-1000 n (%)		30 (46,9%)		15 (36,6%)	
>1000 n (%)		24 (37,5%)		19 (46,3%)	
FFP ja n (%)	64	13 (20,3%)	41	15 (36,6%)	0,066 <sup>Chi2</sup>
LAE [ml]					
Nein n (%)	64	4 (6,3%)	41	3 (7,3%)	0,916 <sup>Chi2</sup>
0,001-3000 n (%)		22 (34,4%)		15 (36,6%)	
3000,01 – 6000 n (%)		18 (28,1%)		9 (22,0%)	
>6000		20 (31,3%)		14 (34,1%)	
PTK/TK ja n (%)	64	32 (50%)	41	25 (61%)	0,271 <sup>Chi2</sup>
Blutprodukte (LAE/FFP/PTK) [ml]					
Nein n (%)	64	4 (6,3%)	41	3 (7,3%)	0,835 <sup>Chi2</sup>
0,01-3000 n (%)		19 (29,7%)		9 (22%)	
3000,01 – 6000 n (%)		17 (26,6%)		11 (26,8%)	
>6000 n (%)		24 (37,5%)		18 (43,9%)	

### 3.3.7. Univariable Analyse

Als nächster Schritt erfolgte eine univariable Analyse der Risikofaktoren für die Mortalität innerhalb der Gruppe von Patienten mit ECMO-Therapie mittels binärer logistischer Regression. Hier zeigten das Patientenalter ( $p=0,01$ ), APACHE II ( $p=0,003$ ), SAPS II ( $p<0,001$ ) sowie Wasserbilanz ( $p<0,001$ ) und Noradrenalin in hoher Dosierung ( $p=0,03$ ) einen signifikanten Einfluss auf die Mortalität. Kardiopulmonale Vorerkrankungen, Geschlecht, Adipositas Nikotinkonsum zeigten keinen signifikanten Einfluss auf die Mortalität. Ebenso bestand kein signifikanter Zusammenhang zwischen  $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$  zum Zeitpunkt der Aufnahme auf die Intensivstation, Ätiologie des ARDS und Durchführung einer Nierenersatztherapie mit dem Versterben der Patienten unter ECMO-Therapie.

Die Ergebnisse der univariablen Analyse sind in Tabelle 24 zusammengestellt.

<b>Tabelle 24: Univariable Analyse: Risikofaktoren für Mortalität in der ECMO-Gruppe (binäre logistische Regression)</b>			
	<b>Univariate</b>		
	<b>OR</b>	<b>95% CI</b>	<b>p-Wert</b>
<b>Alter</b>	<b>1,04</b>	<b>1,01 – 1,07</b>	<b>0,01</b>
Männliches Geschlecht	1,05	0,45 – 2,44	0,91
Ätiologie			
Pulmonale Infektion	0,95	0,37 – 2,43	0,91
Andere Infektion	1,80	0,42 – 7,76	0,43
Other	1		
Pulmonale Vorerkrankungen	1,29	0,36 – 4,41	0,69
Kardiale Vorerkrankungen	2,29	0,70 – 7,47	0,17
Nikotin	0,94	0,39 – 2,29	0,89
Chronische Nierenerkrankungen	1,84	0,43 – 7,86	0,41
Arterielle Hypertonie	0,40	0,16 – 1,02	0,06
Diabetes mellitus	0,69	0,24 – 2,01	0,50
Malignom	0,55	0,43 – 4,33	0,59
Adipositas	0,70	0,26 – 1,92	0,49
<b>APACHE II</b>	<b>1,11</b>	<b>1,04 – 1,18</b>	<b>0,003</b>
<b>SAPS II</b>	<b>1,06</b>	<b>1,03 – 1,09</b>	<b>&lt;0,001</b>
PaO <sub>2</sub> /FiO <sub>2</sub> bei Aufnahme	0,99	0,99 – 1,01	0,36
<b>Summe Bilanz Mittelwert</b>	<b>1,0001</b>	<b>1,00004-1001</b>	<b>&lt;0,001</b>
Noradrenalin			
0 – 0,15 [µg/kg/min]	1		
0,1501 – 0,4 [µg/kg/min]	2,67	0,74 – 9,61	0,13
> 0,4 [µg/kg/min]	<b>3,19</b>	<b>1,13 – 9,03</b>	<b>0,03</b>
Dobutamin ja	1,05	0,39 – 2,84	0,92
Milrinon ja	2,24	0,84 – 6,01	0,11
Adrenalin ja	3,35	0,59 – 19,2	0,17
Albumin			
Nein	1		
0,001-1000 [ml]	0,71	0,23 – 2,25	0,57
>1000 [ml]	1,13	0,36 – 3,53	0,83
FFPT ja	2,26	0,94 – 5,46	0,07
LAE			
Nein	1		
0,001-3000 [ml]	0,91	0,18 – 4,66	0,91
3000,01 – 6000 [ml]	0,67	0,12 – 3,64	0,64
>6000	0,94	0,18 – 4,84	0,94
PTK/TK ja	1,56	0,71 – 3,46	0,27
Blut			
Nein	1		
0,01-3000 [ml]	0,63	0,12 – 3,44	0,59
3000,01 – 6000 [ml]	0,86	0,16 – 4,62	0,86
>6000	1	0,20 – 5,04	0,99

#### 4. Diskussion

Das Acute Respiratory Distress Syndrome (ARDS) ist gekennzeichnet durch eine hypoxämische respiratorische Insuffizienz in Folge einer akuten inflammatorischen Schädigung der Lunge. Es kann sowohl als Folge einer primären Lungenschädigung als auch sekundär, beispielsweise im Rahmen einer Sepsis ohne pulmonalen Fokus, auftreten. Die Einteilung erfolgt derzeit gemäß der aktuell gültigen Berlin Definition anhand der Ausprägung der Oxygenierungsstörung in drei Schweregrade – mild, moderat, schwer.[1] Trotz intensiver Forschung und fortschreitender Optimierung der intensivmedizinischen Therapie liegt die Krankenhausmortalität des ARDS je nach Schweregrad weiterhin bei etwa 35 bis 46%. Zudem wird ein nicht unerheblicher Anteil der Patienten mit einem ARDS nicht korrekt identifiziert und somit die Diagnose ARDS nicht gestellt.[2]

Die kausale Therapie des ARDS erfolgt durch Identifikation und Behandlung der dem ARDS zugrunde liegenden Erkrankung. Die intensivmedizinischen Maßnahmen mit derzeit nachweislich positivem Einfluss auf das Überleben von Patienten mit einem ARDS beschränken sich auf lungenprotektive Beatmung mit einem Tidalvolumen von 6ml/kgKG, erhöhtem PEEP und einem inspiratorischen Plateaudruck  $\leq 30$  mbar sowie die Lagerungstherapie des Patienten in Bauchlage. Zudem trägt ein restriktives Volumenmanagement zu einer Verbesserung der Oxygenierung bei, ein direkter Einfluss auf die Mortalität konnte bisher jedoch nicht gezeigt werden.[23-26] Viele zunächst erfolgversprechende Therapieansätze wie HFOV, kontinuierliche neuromuskuläre Blockade oder inhalatives Stickstoffmonoxid konnte in kontrollierten Studien keinen positiven Effekt auf die Mortalität zeigen.[27, 52-55]

Bei schwerer Hypoxämie, unkompensierter Hyperkapnie oder exzessiven Beatmungsdrücken unter maximaler konservativer Therapie kann durch Einsatz der extrakorporalen Membranoxygenierung eine Stabilisierung des Patienten, durch Sicherung von Oxygenierung und Decarboxylierung bis zur Erholung der geschädigten Lunge erreicht werden.[73] Vor Einsatz eines extrakorporalen Verfahrens müssen jedoch Indikation, Kontraindikationen sowie mögliche Komplikationen abgewogen werden.

Nach erstmaligem erfolgreichem Einsatz einer extrakorporalen Zirkulation im akuten Lungenversagen im Jahr 1972 durch Hill über einen Zeitraum von 75 Stunden, erbrachten die ersten klinischen Studien zur Mortalität von Patienten mit akutem Lungenversagen unter extrakorporalen Lungenunterstützungsverfahren ernüchternde Ergebnisse.[63-65] Eine Wende kam im Jahr 2009 mit Veröffentlichung der Ergebnisse des CESAR-Trial. Peek et al. konnte eine signifikante Verbesserung des 6-Monatsüberlebens von Patienten mit ECMO-Therapie im Vergleich zur konventionellen Therapie feststellen. Durch diese positiven Ergebnisse kam es zu einem steigenden Interesse an extrakorporalen Lungenunterstützungsverfahren in den folgenden Jahren.[66] Auch in Tübingen wurde ein vv-ECMO-Programm zur Behandlung von Patienten mit schwerem ARDS aufgebaut. In dem Zeitraum von Dezember 2012 bis zum Ende unserer Erhebung im Mai 2018 wurden 201 Patienten mit diesem Verfahren behandelt.

Ebenso führte die H1N1-Pandemie im Jahr 2009 zu einem erhöhten Aufkommen an ECMO-Therapien und somit auch zu einer größeren Anzahl an Publikationen zum Einsatz extrakorporaler Lungenunterstützungsverfahren im ARDS. Auch hier zeigten die weltweit durchgeführten Untersuchungen einen positiven Einfluss auf die Mortalität des ARDS, beispielsweise eine Mortalität von 21% unter ECMO-Therapie und 13% mit konventioneller Therapie in Australien und Neuseeland.[67-70] In unserer Untersuchung war die Mortalität sowohl der Patienten mit vv-ECMO-Therapie (39%) als auch ohne ECMO-Therapie (33,3%) deutlich höher. Hier ist zu berücksichtigen, dass in der Untersuchung aus Australien und Neuseeland bei allen eingeschlossenen Patienten eine virale Pneumonie dem ARDS zugrunde lag, was per se mit einem besseren Outcome assoziiert ist.[67-70] Unser Patientenkollektiv umfasst hingegen auch Patienten mit bakteriellen Pneumonien, extrapulmonalen Infektionen sowie Patienten mit einem ARDS ohne zugrundeliegende Infektion. Dieser Umstand hat möglicherweise zu dem schlechteren Outcome in unserer Untersuchung beigetragen.

Im Jahr 2018 wurden die Ergebnisse der randomisierten, multizentrischen EOLIA-Studie veröffentlicht. Hier wurde die 60-Tage-Mortalität von Patienten mit ARDS unter ECMO-Therapie oder konventioneller Therapie mit der Möglichkeit einer extrakorporalen Lungenunterstützung, im Sinne einer Rescue-Therapie, verglichen. Die Mortalität bis Tag 60 betrug 35% in der ECMO-Gruppe und 46% in der Gruppe mit konventioneller

Therapie. Ein signifikanter Unterschied zwischen beiden Gruppen konnte jedoch nicht nachgewiesen werden, was wohl insbesondere durch ein Crossover von 28% der Patienten aus der Gruppe mit konventioneller Therapie zu einer ECMO-Therapie zu erklären war.[71]

In Kontrast zu den oben genannten Publikationen zeigte die Auswertung von Daten des statistischen Bundesamtes aus den Jahren 2007 bis 2014 eine zwar rückläufige jedoch weiterhin hohe Mortalität von 58,1% der Patienten mit vv-ECMO-Therapie im Jahr 2014 in Deutschland.[72]

Aufgrund der aktuell heterogenen Datenlage kann die Frage, ob der Einsatz einer extrakorporalen Membranoxygenierung bei ARDS-Patienten einen positiven Einfluss auf die Mortalität hat, derzeit nicht eindeutig beantwortet werden.

In einer Kohortenanalyse verglichen wir die Ergebnisse der Patienten mit ECMO-Therapie mit den Daten der konventionell therapierten Patienten. Hinsichtlich der Mortalität konnte kein signifikanter Unterschied in beiden Gruppen festgestellt werden. In der Gruppe mit ECMO-Therapie verstarben 39% der Patienten, unter konventioneller Therapie verstarben 33,3% der Patienten ( $p=0,4$ ).

Unsere Ergebnisse bezüglich der Mortalität von ARDS-Patienten unter ECMO-Therapie korrelieren gut mit den Ergebnissen von CESAR (37%) und EOLIA (35%). Hingegen war die Mortalität unserer Patienten unter konventioneller Therapie deutlich geringer als in den beiden großen Studien (CESAR 53%, EOLIA 46%).[66, 71] Die Tatsache, dass die Mortalität des ARDS in spezialisierten Zentren geringer ist als in kleineren Kliniken, konnte bereits durch Rubenfeld et al. sowie im Rahmen des zweiten Teils der VENTILA-Studie aufgezeigt werden.[10, 14]

Des Weiteren ist bei unseren Ergebnissen zu beachten, dass die Patienten mit ECMO-Therapie unter einer schwereren respiratorischen Insuffizienz litten. Schweregradverteilung des ARDS und initialer  $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$  bei Aufnahme auf die Intensivstation unterschieden sich zwischen den beiden Gruppen signifikant. Die Gruppe der Patienten ohne ECMO-Therapie hatte im Mittel einen  $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$  von 159,8. Ein moderates ARDS bestand bei 36,5%, ein schweres ARDS bei 63,5% der Patienten. Hingegen war der Mittelwert des  $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$  bei Aufnahme auf die Intensivstation unter

den Patienten mit ECMO-Therapie 101,3 ( $p < 0,01$ ) und 100% der Patienten hatten ein schweres ARDS ( $p < 0,001$ ).

Die unterschiedliche Erkrankungsschwere der Patienten spiegelt sich möglicherweise auch in den von uns festgestellten Unterschieden in mittlerer Beatmungsdauer und Aufenthaltsdauer auf unserer Intensivstation wider. Patienten mit ECMO-Therapie waren mit einer mittleren Beatmungsdauer von 484h signifikant länger beatmet als die Patienten der Kontrollgruppe mit einer mittleren Beatmungsdauer von 296h ( $p = 0,04$ ). Die mittlere Aufenthaltsdauer auf unserer Intensivstation betrug in der ECMO-Gruppe 24 Tage, unter konventioneller Therapie hingegen 16 Tage ( $p = 0,02$ ). Sowohl die längere Beatmungsdauer als auch eine längere Aufenthaltsdauer auf der Intensivstation im Rahmen einer ECMO-Therapie wurden bereits von anderen Autoren beschrieben.[77]

Bezüglich der Ätiologie des ARDS zeigten sich signifikante Unterschiede zwischen beiden Gruppen. In der Gruppe ohne ECMO-Therapie war die häufigste Ursache des ARDS eine pulmonale Infektion (38,5%), gefolgt von extrapulmonalen Infektionen (31,3%) und anderen Ursachen (30,2%). In der Gruppe mit ECMO-Therapie lag auch die pulmonale Infektion an der Spitze (60,4%), jedoch gefolgt von anderen Ursachen (29,2%). Extrapulmonale Infektion lagen nur in 10,4% der Fälle vor ( $p = 0,001$ ).

Nikotinkonsum und Adipositas waren in der ECMO-Gruppe signifikant häufiger als in der Gruppe der konventionell therapierten Patienten, alle weiteren erfassten Vorerkrankungen sowie das Geschlecht der Patienten waren in den Gruppen gleichmäßig verteilt. Patienten mit ECMO-Therapie waren im Mittel 51,4 Jahre alt und somit signifikant jünger als Patienten der anderen Gruppe (59,3 Jahre;  $p < 0,01$ ). Der intensivmedizinische Score SAPS II war in der ECMO-Gruppe im Mittel signifikant höher als in der Gruppe mit konventioneller Therapie (44,4 vs. 39,03;  $p = 0,037$ ). Ein höherer Wert im SAPS-II-Score bedeutet eine höhere Erkrankungsschwere mit einer hieraus resultierenden höheren Mortalität. Dies korreliert mit der höheren Mortalität der Patienten mit ECMO-Therapie in unserer Untersuchung. Der APACHE II-Score unterschied sich zwischen beiden Gruppen nicht relevant. Möglicherweise werden die Unterschiede der Erkrankungsschwere unseres Patientenkollektives mit SAPS-II besser abgebildet als mit dem APACHE-II-Score.

Um vergleichbare Gruppen zu gewährleisten, führten wir als nächsten Schritt ein Propensity-Score-Matching durch. Hieraus resultierten 32 übereinstimmende Paare, welche nun miteinander verglichen werden konnten. Nach dem Matching bestanden zwischen den konventionell therapierten Patienten und der Gruppe mit ECMO-Therapie keine signifikanten Unterschiede bezüglich Schweregrad des ARDS, Alter, Geschlecht und Vorerkrankungen. Auch intensivmedizinischen Scores und kumulative Wasserbilanzen unterschieden sich nicht signifikant. Die Ätiologie des ARDS zeigte weiterhin signifikante Unterschiede in der Verteilung in den beiden Gruppen. Ohne ECMO-Therapie bestand zu 62,5% eine pulmonale Infektion, in 25% der Fälle eine extrapulmonale Infektion und zu 12,5% eine andere Ursache für das ARDS. In der Gruppe mit ECMO waren pulmonale Infektionen mit 53,1%, extrapulmonale Infektionen mit 9,4% und andere Ursachen mit 37,5% vertreten ( $p=0,04$ ). Hinsichtlich der mittleren Beatmungsdauer bestand nach dem Matching kein signifikanter Unterschied zwischen Patienten mit konventioneller Therapie (439,9h) und ECMO-Therapie (492h;  $p=0,601$ ). Verglichen mit den konventionell therapierten Patienten der Kohortenanalyse erscheint die mittlere Beatmungsdauer der Patienten ohne ECMO-Therapie nach Propensity-Score-Matching jedoch deutlich länger (296h vs. 439,9h). Da das Matching unter anderem anhand des ARDS-Schweregrades erfolgte, liegt der Anteil der Patienten mit schwerem ARDS nach dem Matching bei 100%, hingegen war der Anteil an Patienten mit schwerem ARDS in der Kohortenanalyse bei 63,5%. Dieser Umstand könnte zu der längeren mittleren Beatmungsdauer der konventionell therapierten Patienten nach PSM beigetragen haben. Die Mortalität zeigte nach Propensity-Score-Matching keine signifikanten Unterschiede und betrug in der ECMO-Gruppe 37,5% gegenüber 21,9% in der Kontrollgruppe ( $p=0,274$ ). Die Mortalität unter ECMO-Therapie unserer Kohortenanalyse (39%) korreliert gut mit den Ergebnissen nach erfolgtem Propensity-Score-Matching (37,5%). Hingegen lag die Mortalität der Patienten mit konventioneller Therapie in unserer Kohortenanalyse mit 33,3% deutlich höher als in der Analyse nach Propensity-Score-Matching mit 21,9% Mortalität. Möglicherweise korreliert die geringere Mortalität der Patienten ohne ECMO-Therapie nach erfolgtem Propensity-Score-Matching mit einer Veränderung der Konstellation der Ätiologie des ARDS. Während in der Kohortenanalyse lediglich 38,5% der Patienten ohne ECMO-Therapie

ein ARDS aufgrund einer pulmonalen Infektion aufwiesen, betrug der Anteil nach Propensity-Score-Matching 62,5%.

Um die Merkmale der Verstorbenen und Überlebenden innerhalb der ECMO-Gruppe miteinander zu vergleichen, führten wir eine weitere Kohortenanalyse durch. Die intensivmedizinischen Scores SAPS II und APACHE II zeigten in der Gruppe der verstorbenen Patienten eine signifikant höhere Erkrankungsschwere. Der SAPS II lag bei den Überlebenden im Mittel bei 39,3, in der Gruppe der verstorbenen Patienten betrug der Score im Mittel 52,4 ( $p < 0,01$ ), was auf eine größere Krankheitsschwere hindeutet. Der APACHE II betrug unter den Überlebenden im Durchschnitt 22,7 und bei den Verstorbenen 27,3 ( $p = 0,002$ ). Auch die mittlere kumulative Bilanz über den Aufenthalt zeigte einen signifikanten Unterschied in den beiden Gruppen. Während die Überlebenden im Mittel eine negative Bilanz von -5900,4ml hatten, zeigte sich in der Gruppe der verstorbenen Patienten eine positive Bilanz von +9026ml über den Aufenthalt ( $p < 0,001$ ). Ob die Unterschiede in den Wasserbilanzen ursächlich für eine erhöhte Mortalität sind oder jedoch eine Folge der deutlich höheren Gesamterkrankungsschwere, welche sich in den höheren intensivmedizinischen Scores SAPS II und APACHE II zeigt, ist letztlich nicht eindeutig zu beantworten. Das durchschnittliche Patientenalter unterschied sich zwischen den Gruppen signifikant. Während das Durchschnittsalter der verstorbenen Patienten im Durchschnitt bei 56,1 Jahre lag, waren die Überlebenden mit durchschnittlich 48,4 Jahren signifikant jünger ( $p = 0,008$ ). Die mittlere Beatmungsdauer betrug in der Gruppe der verstorbenen 401 Stunden und war somit signifikant kürzer als die mittlere Beatmungsdauer in der Gruppe der überlebenden Patienten mit 508 Stunden ( $p = 0,044$ ). Betrachtet man die Vorerkrankungen der Patienten beider Gruppen, fällt lediglich ein signifikant höherer Anteil an Patienten mit arterieller Hypertonie in der Gruppe der Überlebenden auf (42,6% vs. 22,9%;  $p = 0,05$ ). Alle weiteren dokumentierten Vorerkrankungen zeigten keinen signifikanten Unterschied zwischen den beiden Gruppen. Auch das eingesetzte ECMO-Modell unterschied sich zwischen den Gruppen nicht signifikant.

Diese Arbeit unterliegt auch Einschränkungen. Zunächst wurden die Daten nicht prospektiv und randomisiert erhoben, sondern in Form einer retrospektiven

Beobachtungsstudie. Neben der Kohortenanalyse von Patienten mit konventioneller Therapie und ECMO-Therapie, führten wir das Propensity-Score-Matching durch, um möglichst valide Ergebnisse zu erzielen. Die Mortalität des ARDS, ob konventionell oder mit Einsatz eines extrakorporalen Verfahrens, unterscheidet sich bekanntermaßen abhängig von der behandelnden Einrichtung.[10, 14] Alle Patienten wurden auf unserer universitären Intensivstation behandelt, was mutmaßlich zu der vergleichsweise niedrigen Mortalität in beiden Gruppen beigetragen hat.

Dem ARDS liegen naturgemäß unterschiedlichste pulmonale und extrapulmonale Ursachen zugrunde. Insbesondere ein durch eine virale Pneumonie bedingtes ARDS scheint mit einem besseren Outcome assoziiert zu sein. [67-70] Eine Differenzierung der pulmonalen Infektionen in bakteriell und viral erfolgte in unserer Arbeit nicht.

Zusammenfassend kann in dieser Arbeit gezeigt werden, dass der frühzeitige Einsatz einer veno-venösen-ECMO im schweren ARDS mit einem guten Outcome assoziiert ist. Eine signifikante Verbesserung der Mortalität konnte nicht erzielt werden, jedoch zeigte sich unter vv-ECMO-Therapie auch keine erhöhte Mortalität. Zudem sind Beatmungsdauer und Aufenthalt auf der Intensivstation signifikant länger als unter konventioneller Therapie. Die extrakorporale Membranoxygenierung ist für Patienten mit schwerem ARDS und unzureichendem Ansprechen auf eine konventionelle Therapie als eine sichere Therapieoption zu werten.

## 5. Zusammenfassung

Ziel dieser Arbeit ist zu untersuchen, welchen Einfluss der Einsatz von extrakorporaler Membranoxygenierung (ECMO) auf das Outcome des Acute Respiratory Distress Syndrome (ARDS) hat.

Das ARDS ist eine akute inflammatorische Schädigung der Lunge, die durch erhöhte Permeabilität der Lungengefäße, erhöhtes Lungengewicht und Verlust von belüftetem Lungengewebe gekennzeichnet ist. Ausgelöst werden kann es durch eine primäre Schädigung der Lunge oder indirekt, beispielsweise im Rahmen einer Sepsis mit extrapulmonalem Fokus.

Im Zeitraum von Dezember 2014 bis Mai 2018 wurden auf unserer Intensivstation 201 Patienten mit einem moderaten bis schweren ARDS behandelt, hiervon erhielten 105 Patienten eine vv-ECMO. Wir führten eine Kohortenanalyse von Patienten mit konventioneller Therapie und ECMO-Therapie durch. Mit univariabler und multivariabler Analyse mittels logistischer Regression wurden mögliche Störfaktoren berücksichtigt.

Um möglichst vergleichbare Gruppen zu gewährleisten erfolgte im nächsten Schritt ein Propensity-Score-Matching, woraus 32 Patientenpaare resultierten. Zuletzt erfolgte eine weitere Kohortenanalyse von überlebenden und verstorbenen Patienten der ECMO-Gruppe. Eine univariable Analyse mittels logistischer Regression erfolgte zur Identifikation möglicher Störvariablen. Wir konnten in beiden Gruppen eine vergleichsweise geringe Mortalität feststellen. Die Gesamtmortalität unter ECMO-Therapie lag bei 39%, unter konventioneller Therapie bei 33,3%. Ein signifikanter Unterschied hinsichtlich der Mortalität zeigte sich nicht ( $p=0,4$ ). Beatmungsdauer und Aufenthaltsdauer auf der Intensivstation waren unter ECMO-Therapie signifikant länger. Hier ist jedoch zu berücksichtigen, dass die Patienten der ECMO-Gruppe signifikante Unterschiede in der Schweregradverteilung des ARDS sowie der gesamten Erkrankungsschwere nach SAPS II-Score aufwiesen. Nach dem Propensity-Score-Matching bestand in der ECMO-Gruppe mit 37,5% weiterhin eine höhere Mortalität als bei den konventionell therapierten Patienten mit 21,9%. Der Unterschied war jedoch nicht statistisch signifikant ( $p=0,274$ ). Eine Kohortenanalyse von verstorbenen und

überlebenden Patienten mit ECMO-Therapie zeigte signifikante Unterschiede von intensivmedizinischen Scores, Beatmungsdauer, Wasserbilanz und Lebensalter. Die verstorbenen Patienten waren im Mittel älter, schwerer erkrankt, hatten höhere positive Wasserbilanzen und eine kürzere Beatmungsdauer. Eine arterielle Hypertonie war unter den Verstorbenen signifikant seltener vorbestehend.

Der Einsatz einer veno-venösen-ECMO ist bei Patienten mit einem schweren ARDS und unzureichendem Ansprechen auf eine konventionelle Therapie mit einem guten Outcome assoziiert.

## 6. Literaturverzeichnis

1. Force, A.D.T., et al., *Acute respiratory distress syndrome: the Berlin Definition*. JAMA, 2012. **307**(23): p. 2526-33.
2. Bellani, G., et al., *Epidemiology, Patterns of Care, and Mortality for Patients With Acute Respiratory Distress Syndrome in Intensive Care Units in 50 Countries*. JAMA, 2016. **315**(8): p. 788-800.
3. Cochi, S.E., et al., *Mortality Trends of Acute Respiratory Distress Syndrome in the United States from 1999 to 2013*. Ann Am Thorac Soc, 2016. **13**(10): p. 1742-1751.
4. Rezoagli, E., R. Fumagalli, and G. Bellani, *Definition and epidemiology of acute respiratory distress syndrome*. Ann Transl Med, 2017. **5**(14): p. 282.
5. Ashbaugh, D.G., et al., *Acute respiratory distress in adults*. Lancet, 1967. **2**(7511): p. 319-23.
6. Avery, M.E. and J. Mead, *Surface properties in relation to atelectasis and hyaline membrane disease*. AMA J Dis Child, 1959. **97**(5, Part 1): p. 517-23.
7. Bernard, G.R., et al., *The American-European Consensus Conference on ARDS. Definitions, mechanisms, relevant outcomes, and clinical trial coordination*. Am J Respir Crit Care Med, 1994. **149**(3 Pt 1): p. 818-24.
8. Aublanc, M., S. Perinel, and C. Guerin, *Acute respiratory distress syndrome mimics: the role of lung biopsy*. Curr Opin Crit Care, 2017. **23**(1): p. 24-29.
9. Thompson, B.T., R.C. Chambers, and K.D. Liu, *Acute Respiratory Distress Syndrome*. N Engl J Med, 2017. **377**(6): p. 562-572.
10. Rubenfeld, G.D., et al., *Incidence and outcomes of acute lung injury*. N Engl J Med, 2005. **353**(16): p. 1685-93.
11. Caser, E.B., et al., *Impact of distinct definitions of acute lung injury on its incidence and outcomes in Brazilian ICUs: prospective evaluation of 7,133 patients\**. Crit Care Med, 2014. **42**(3): p. 574-82.
12. Villar, J., et al., *The ALIEN study: incidence and outcome of acute respiratory distress syndrome in the era of lung protective ventilation*. Intensive Care Med, 2011. **37**(12): p. 1932-41.
13. Li, G., et al., *Eight-year trend of acute respiratory distress syndrome: a population-based study in Olmsted County, Minnesota*. Am J Respir Crit Care Med, 2011. **183**(1): p. 59-66.
14. Raymondos, K., et al., *Outcome of acute respiratory distress syndrome in university and non-university hospitals in Germany*. Crit Care, 2017. **21**(1): p. 122.
15. Katzenstein, A.L., C.M. Bloor, and A.A. Leibow, *Diffuse alveolar damage--the role of oxygen, shock, and related factors. A review*. Am J Pathol, 1976. **85**(1): p. 209-28.
16. Thille, A.W., et al., *Comparison of the Berlin definition for acute respiratory distress syndrome with autopsy*. Am J Respir Crit Care Med, 2013. **187**(7): p. 761-7.
17. Tomashefski, J.F., Jr., *Pulmonary pathology of acute respiratory distress syndrome*. Clin Chest Med, 2000. **21**(3): p. 435-66.
18. Thille, A.W., et al., *Chronology of histological lesions in acute respiratory distress syndrome with diffuse alveolar damage: a prospective cohort study of clinical autopsies*. Lancet Respir Med, 2013. **1**(5): p. 395-401.
19. Bachofen, M. and E.R. Weibel, *Alterations of the gas exchange apparatus in adult respiratory insufficiency associated with septicemia*. Am Rev Respir Dis, 1977. **116**(4): p. 589-615.
20. Matthay, M.A., L.B. Ware, and G.A. Zimmerman, *The acute respiratory distress syndrome*. J Clin Invest, 2012. **122**(8): p. 2731-40.
21. Papazian, L., et al., *A contributive result of open-lung biopsy improves survival in acute respiratory distress syndrome patients*. Crit Care Med, 2007. **35**(3): p. 755-62.

22. Meduri, G.U., *Late adult respiratory distress syndrome*. New Horiz, 1993. **1**(4): p. 563-77.
23. Guerin, C., et al., *A prospective international observational prevalence study on prone positioning of ARDS patients: the APRONET (ARDS Prone Position Network) study*. Intensive Care Med, 2018. **44**(1): p. 22-37.
24. Tonelli, A.R., et al., *Effects of interventions on survival in acute respiratory distress syndrome: an umbrella review of 159 published randomized trials and 29 meta-analyses*. Intensive Care Med, 2014. **40**(6): p. 769-87.
25. National Heart, L., et al., *Comparison of two fluid-management strategies in acute lung injury*. N Engl J Med, 2006. **354**(24): p. 2564-75.
26. Roch, A., C. Guervilly, and L. Papazian, *Fluid management in acute lung injury and ards*. Ann Intensive Care, 2011. **1**(1): p. 16.
27. National Heart, L., et al., *Early Neuromuscular Blockade in the Acute Respiratory Distress Syndrome*. N Engl J Med, 2019. **380**(21): p. 1997-2008.
28. McAuley, D.F., et al., *Simvastatin in the acute respiratory distress syndrome*. N Engl J Med, 2014. **371**(18): p. 1695-703.
29. National Heart, L., et al., *Rosuvastatin for sepsis-associated acute respiratory distress syndrome*. N Engl J Med, 2014. **370**(23): p. 2191-200.
30. Brower, R.G., et al., *Ventilation with lower tidal volumes as compared with traditional tidal volumes for acute lung injury and the acute respiratory distress syndrome*. New England Journal of Medicine, 2000. **342**(18): p. 1301-1308.
31. Fan, E., et al., *An Official American Thoracic Society/European Society of Intensive Care Medicine/Society of Critical Care Medicine Clinical Practice Guideline: Mechanical Ventilation in Adult Patients with Acute Respiratory Distress Syndrome*. Am J Respir Crit Care Med, 2017. **195**(9): p. 1253-1263.
32. Amato, M.B., et al., *Driving pressure and survival in the acute respiratory distress syndrome*. N Engl J Med, 2015. **372**(8): p. 747-55.
33. Aoyama, H., et al., *Association of Driving Pressure With Mortality Among Ventilated Patients With Acute Respiratory Distress Syndrome: A Systematic Review and Meta-Analysis*. Crit Care Med, 2018. **46**(2): p. 300-306.
34. Baedorf Kassis, E., S.H. Loring, and D. Talmor, *Mortality and pulmonary mechanics in relation to respiratory system and transpulmonary driving pressures in ARDS*. Intensive Care Med, 2016. **42**(8): p. 1206-13.
35. Huang, D.T., et al., *Design and Rationale of the Reevaluation of Systemic Early Neuromuscular Blockade Trial for Acute Respiratory Distress Syndrome*. Ann Am Thorac Soc, 2017. **14**(1): p. 124-133.
36. Brower, R.G., et al., *Higher versus lower positive end-expiratory pressures in patients with the acute respiratory distress syndrome*. N Engl J Med, 2004. **351**(4): p. 327-36.
37. Mercat, A., et al., *Positive end-expiratory pressure setting in adults with acute lung injury and acute respiratory distress syndrome: a randomized controlled trial*. JAMA, 2008. **299**(6): p. 646-55.
38. Gattinoni, L., et al., *Lung recruitment in patients with the acute respiratory distress syndrome*. N Engl J Med, 2006. **354**(17): p. 1775-86.
39. Briel, M., et al., *Higher vs lower positive end-expiratory pressure in patients with acute lung injury and acute respiratory distress syndrome: systematic review and meta-analysis*. JAMA, 2010. **303**(9): p. 865-73.
40. Talmor, D., et al., *Mechanical ventilation guided by esophageal pressure in acute lung injury*. N Engl J Med, 2008. **359**(20): p. 2095-104.
41. Beitler, J.R., et al., *Effect of Titrating Positive End-Expiratory Pressure (PEEP) With an Esophageal Pressure-Guided Strategy vs an Empirical High PEEP-Fio2 Strategy on Death and Days Free From Mechanical Ventilation Among Patients With Acute Respiratory Distress Syndrome: A Randomized Clinical Trial*. JAMA, 2019. **321**(9): p. 846-857.

42. Gattinoni, L., E. Carlesso, and M. Cressoni, *Selecting the 'right' positive end-expiratory pressure level*. *Curr Opin Crit Care*, 2015. **21**(1): p. 50-7.
43. Guerin, C., et al., *Prone positioning in severe acute respiratory distress syndrome*. *N Engl J Med*, 2013. **368**(23): p. 2159-68.
44. Gattinoni, L., A. Pesenti, and E. Carlesso, *Body position changes redistribute lung computed-tomographic density in patients with acute respiratory failure: impact and clinical fallout through the following 20 years*. *Intensive Care Med*, 2013. **39**(11): p. 1909-15.
45. Gaudry, S., et al., *Prone positioning in acute respiratory distress syndrome after abdominal surgery: a multicenter retrospective study : SAPRONADONF (Study of Ards and PRONe position After abDOmiNal surgery in France)*. *Ann Intensive Care*, 2017. **7**(1): p. 21.
46. Papazian, L., et al., *Neuromuscular blockers in early acute respiratory distress syndrome*. *N Engl J Med*, 2010. **363**(12): p. 1107-16.
47. Torbic, H. and A. Duggal, *Neuromuscular blocking agents for acute respiratory distress syndrome*. *J Crit Care*, 2019. **49**: p. 179-184.
48. Borges, J.B., et al., *Reversibility of lung collapse and hypoxemia in early acute respiratory distress syndrome*. *Am J Respir Crit Care Med*, 2006. **174**(3): p. 268-78.
49. Writing Group for the Alveolar Recruitment for Acute Respiratory Distress Syndrome Trial, I., et al., *Effect of Lung Recruitment and Titrated Positive End-Expiratory Pressure (PEEP) vs Low PEEP on Mortality in Patients With Acute Respiratory Distress Syndrome: A Randomized Clinical Trial*. *JAMA*, 2017. **318**(14): p. 1335-1345.
50. Bollen, C.W., et al., *High frequency oscillatory ventilation compared with conventional mechanical ventilation in adult respiratory distress syndrome: a randomized controlled trial [ISRCTN24242669]*. *Crit Care*, 2005. **9**(4): p. R430-9.
51. Derdak, S., et al., *High-frequency oscillatory ventilation for acute respiratory distress syndrome in adults: a randomized, controlled trial*. *Am J Respir Crit Care Med*, 2002. **166**(6): p. 801-8.
52. Young, D., et al., *High-frequency oscillation for acute respiratory distress syndrome*. *N Engl J Med*, 2013. **368**(9): p. 806-13.
53. Ferguson, N.D., et al., *High-frequency oscillation in early acute respiratory distress syndrome*. *N Engl J Med*, 2013. **368**(9): p. 795-805.
54. Meade, M.O., et al., *Severity of Hypoxemia and Effect of High-Frequency Oscillatory Ventilation in Acute Respiratory Distress Syndrome*. *Am J Respir Crit Care Med*, 2017. **196**(6): p. 727-733.
55. Papazian, L., et al., *Formal guidelines: management of acute respiratory distress syndrome*. *Ann Intensive Care*, 2019. **9**(1): p. 69.
56. Ferguson, N.D. and C. Guerin, *Adjunct and rescue therapies for refractory hypoxemia: prone position, inhaled nitric oxide, high frequency oscillation, extra corporeal life support*. *Intensive Care Med*, 2018. **44**(9): p. 1528-1531.
57. Griffiths, M.J. and T.W. Evans, *Inhaled nitric oxide therapy in adults*. *N Engl J Med*, 2005. **353**(25): p. 2683-95.
58. Ferguson, N.D., et al., *The Berlin definition of ARDS: an expanded rationale, justification, and supplementary material*. *Intensive Care Medicine*, 2012. **38**(10): p. 1573-1582.
59. Gibbon, J.H., *Artificial Maintenance of Circulation during Experimental Occlusion of Pulmonary Artery*. *Archives of Surgery*, 1937. **34**(6): p. 1105-1131.
60. Kolobow, T. and R.L. Bowman, *Construction and evaluation of an alveolar membrane artificial heart-lung*. *Trans Am Soc Artif Intern Organs*, 1963. **9**: p. 238-43.
61. Clowes, G.H., Jr., A.L. Hopkins, and W.E. Neville, *An artificial lung dependent upon diffusion of oxygen and carbon dioxide through plastic membranes*. *J Thorac Surg*, 1956. **32**(5): p. 630-7.

62. Combes, A., A. Pesenti, and V.M. Ranieri, *Fifty Years of Research in ARDS. Is Extracorporeal Circulation the Future of Acute Respiratory Distress Syndrome Management?* Am J Respir Crit Care Med, 2017. **195**(9): p. 1161-1170.
63. Hill, J.D., et al., *Prolonged extracorporeal oxygenation for acute post-traumatic respiratory failure (shock-lung syndrome). Use of the Bramson membrane lung.* N Engl J Med, 1972. **286**(12): p. 629-34.
64. Zapol, W.M., et al., *Extracorporeal membrane oxygenation in severe acute respiratory failure. A randomized prospective study.* JAMA, 1979. **242**(20): p. 2193-6.
65. Morris, A.H., et al., *Randomized clinical trial of pressure-controlled inverse ratio ventilation and extracorporeal CO<sub>2</sub> removal for adult respiratory distress syndrome.* Am J Respir Crit Care Med, 1994. **149**(2 Pt 1): p. 295-305.
66. Peek, G.J., et al., *Efficacy and economic assessment of conventional ventilatory support versus extracorporeal membrane oxygenation for severe adult respiratory failure (CESAR): a multicentre randomised controlled trial.* Lancet, 2009. **374**(9698): p. 1351-63.
67. Novel Swine-Origin Influenza, A.V.I.T., et al., *Emergence of a novel swine-origin influenza A (H1N1) virus in humans.* N Engl J Med, 2009. **360**(25): p. 2605-15.
68. Australia, et al., *Extracorporeal Membrane Oxygenation for 2009 Influenza A(H1N1) Acute Respiratory Distress Syndrome.* JAMA, 2009. **302**(17): p. 1888-95.
69. Noah, M.A., et al., *Referral to an extracorporeal membrane oxygenation center and mortality among patients with severe 2009 influenza A(H1N1).* JAMA, 2011. **306**(15): p. 1659-68.
70. Patroniti, N., et al., *The Italian ECMO network experience during the 2009 influenza A(H1N1) pandemic: preparation for severe respiratory emergency outbreaks.* Intensive Care Med, 2011. **37**(9): p. 1447-57.
71. Combes, A., et al., *Extracorporeal Membrane Oxygenation for Severe Acute Respiratory Distress Syndrome.* N Engl J Med, 2018. **378**(21): p. 1965-1975.
72. Karagiannidis, C., et al., *Extracorporeal membrane oxygenation: evolving epidemiology and mortality.* Intensive Care Med, 2016. **42**(5): p. 889-896.
73. Brodie, D. and M. Bacchetta, *Extracorporeal membrane oxygenation for ARDS in adults.* N Engl J Med, 2011. **365**(20): p. 1905-14.
74. Abrams, D., et al., *Thrombocytopenia and extracorporeal membrane oxygenation in adults with acute respiratory failure: a cohort study.* Intensive Care Med, 2016. **42**(5): p. 844-852.
75. Jiritano, F., et al., *Platelets and extra-corporeal membrane oxygenation in adult patients: a systematic review and meta-analysis.* Intensive Care Med, 2020. **46**(6): p. 1154-1169.
76. Thiagarajan, *Extracorporeal Life Support Organization Registry International Report 2016 (vol 63, pg 60, 2016).* Asaio Journal, 2017. **63**(3): p. 355-355.
77. Pham, T., et al., *Extracorporeal membrane oxygenation for pandemic influenza A(H1N1)-induced acute respiratory distress syndrome: a cohort study and propensity-matched analysis.* Am J Respir Crit Care Med, 2013. **187**(3): p. 276-85.

## **7. Erklärung zum Eigenanteil**

Die Arbeit wurde in der Universitätsklinik für Anästhesiologie und Intensivmedizin unter Betreuung von PD Dr. med. Michael Köppen durchgeführt.

Die Konzeption der Studie erfolgte mit PD Dr. med. Michael Köppen.

Arztbriefe und PDMS-Daten wurden von mir gesichtet, relevante Werte tabellarisch erfasst und aufgearbeitet.

Die statistische Auswertung erfolgte in Zusammenarbeit mit dem Institut für medizinische Biometrie der Universität Tübingen.

Ich versichere, das Manuskript selbständig verfasst zu haben und keine weiteren als die von mir angegebenen Quellen verwendet zu haben.

Tübingen, den

Johannes Angermair

## **8. Danksagung**

Für die freundliche Überlassung des Themas möchte ich mich herzlich bei Herrn Prof. Dr. med. P. Rosenberger bedanken.

Mein besonderer Dank gilt ferner meinem Doktorvater Herrn PD Dr. med. M. Köppen für die stets gute Betreuung.

Schließlich gilt mein Dank meiner Familie für ihre Geduld und Unterstützung.