

DISSERTATION

Bestimmung des Gasaustausches während extrakorporalen
Lungenersatzverfahren - Methode, Technik, Schwierigkeiten
und klinische Relevanz

Gas Exchange Measurements on Extracorporeal Membrane
Oxygenation - Method, Technique, Difficulties
and Clinical Relevance

zur Erlangung des akademischen Grades
Doctor medicinae (Dr. med.)

vorgelegt der Medizinischen Fakultät
Charité – Universitätsmedizin Berlin

von
Michael Christian Müller

Erstbetreuer*in: Priv. Doz. Dr. med. Tobias Wollersheim

Datum der Promotion: 30.06.2024

Inhaltsverzeichnis

Tabellen- und Diagrammverzeichnis.....	iv
Abbildungsverzeichnis	v
Abkürzungsverzeichnis	vi
Zusammenfassung.....	1
Abstract	3
1. Einleitung	5
1.1 Extrakorporale Membranoxygenierung (ECMO)	5
1.2 Messung des Sauerstoff- und Kohlendioxidaustausches an Membranlungen unter venovenöser ECMO	5
1.3 Das Potential der kontinuierlichen Gasaustauschmessung an ECMO	6
1.4 Gegenstand der vorliegenden Arbeit	7
2. Methodik.....	9
2.1 Studiendesign und Einschlusskriterien	9
2.2 Studienablauf und Datenerhebung	9
2.3 Das Quantum Diagnostics System (QDS).....	10
2.4 Referenzmethoden	12
2.5 Verwendete ECMO-Konsolen, Membranlungen und Kanülenkonfigurationen	13
2.6 Studien- und Anwendungssicherheit	14
2.6 Carboxyhämoglobinämie	14
2.7 Berechnung metabolischer Parameter (REE, RQ)	15
2.8 Statistische Analyse.....	15
3. Ergebnisse	16
3.1 Datensatz und Patientencharakteristika	16
3.2 Quantitative Sauerstoffaufnahme über die Membranlunge ($V_{ML}O_2$).....	17
3.2.1 Das Quantum Diagnostics System (QDS) im Vergleich mit der MEEP- Methode:.....	17
3.2.2 Fehlende Berechnung des gelösten Sauerstoffanteils durch das QDS.....	18
3.2.3 Rekalkulation der QDS-Berechnung ($V_{ML\ QDS\ RECALC}O_2$) und Messparameterver- gleich	19
3.2.4 Carboxyhämoglobinämie/COHb	20

3.3	Quantitative Kohlendioxidabgabe über die Membranlung (V _{ML} CO ₂)	20
3.3.1	Das Quantum Diagnostics System (QDS) im Vergleich mit der MEEP-Methode:	20
3.3.2	Rekalkulation der QDS-Berechnung (V _{ML QDS RECALC} CO ₂).....	21
3.4	Metabolismus.....	22
3.4.1	Energiestoffwechsel über die Membranlung (EE _{ML})	22
3.4.2	Respiratorischer Quotient der Membranlung (RQ _{ML}).....	23
3.5	Vergleich der Referenzmethode mit weiteren Verfahren.....	24
3.5.1	Berechnung des Sauerstoffaustausches (V _{ML} O ₂) über die Membranlung.....	24
3.5.2	Berechnung des Kohlendioxidaustausches (V _{ML} CO ₂) über die Membranlung	24
4.	Diskussion	25
4.1	Kurze Zusammenfassung der Ergebnisse.....	25
4.2	Interpretation der Ergebnisse und Erklärungsansätze der Messungenauigkeiten	25
4.2.1	Interpretation der Messung der Sauerstoffaufnahme (V _{ML} O ₂) und der fehlende gelöste Sauerstoffanteil	25
4.2.2	Interpretation der V _{ML} CO ₂ Messungen: Rechenfehler und methodische Messprobleme	27
4.3	Einbettung der Ergebnisse in den bisherigen Forschungsstand	29
4.3.1	Aktueller wissenschaftlicher Kontext zu Gasmessverfahren und Geräten an ECMO	29
4.4	Stärken und Schwächen der Studie	30
4.4.1	Stärken der Studie	30
4.4.2	Schwächen der Studie	30
4.5	Implikationen für Praxis und/oder zukünftige Forschung.....	31
4.5.1	Untersuchung der Relevanz des gelöst transportierten Sauerstoffs (V _{ML} O ₂ DISSOLV) für die ECMO-Therapie:	31
4.5.1	Klinische Anwendung des QDS.....	31
4.5.3	Longitudinale Untersuchungen des QDS und ähnlicher Geräte.....	31
4.5.4	Technologische Weiterentwicklung der bestehenden Messgeräte und wissenschaftliche Evaluation:	31
5.	Schlussfolgerungen	33
	Literaturverzeichnis	35
	Eidesstattliche Versicherung	39

Anteilerklärung an den erfolgten Publikationen	40
Druckexemplar der Publikation	41
Lebenslauf.....	56
Komplette Publikationsliste	57
Danksagung	58

Tabellen- und Diagrammverzeichnis

Tabelle 1: Datensatz und Patientencharakteristika, modifiziert nach Müller et al., 2022. ¹	16
---	----

Diagramm 1: Datensatz und Exklusionskriterien, modifiziert nach Müller et al. (Online Supplement), 2022. ¹	17
--	----

Darstellung modifizierter Tabellen, Diagramme und Abbildungen aus der Originalpublikation mit freundlicher Genehmigung des Verlages.

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Das Quantum Diagnostics System (QDS), MEEP Messungen und das VV ECMO System, modifiziert nach Müller et al., 2022 ¹	11
Abbildung 2: Sauerstoffaufnahme über die Membranlunge (V_{MLO_2}), modifiziert nach Müller et al., 2022 ¹	18
Abbildung 3: Neuberechnete Sauerstoffaufnahme über die Membranlunge (V_{MLO_2}), modifiziert nach Müller et al., 2022 ¹	19
Abbildung 4: Kohlendioxidabgabe über die Membranlunge (V_{MLCO_2}), modifiziert nach Müller et al., 2022 ¹	21
Abbildung 5: Rekalkulation der Kohlendioxidabgabe über die Membranlunge (V_{MLCO_2}), modifiziert nach Müller et al., 2022 ¹	22
Abbildung 6: Energiestoffwechsel über die Membranlunge (EE_{ML}), modifiziert nach Müller et al., 2022 ¹	23
Abbildung 7: Respiratorischer Quotient der Membranlunge (RQ_{ML}), modifiziert nach Müller et al., 2022 ¹	24

Darstellung modifizierter Tabellen, Diagramme und Abbildungen aus der Originalpublikation mit freundlicher Genehmigung des Verlages.

Abkürzungsverzeichnis

ARDS	engl. acute respiratory distress syndrome
BGA	Blutgasanalyse
COHb	Carboxyhämoglobin
ECMO	Extrakorporale Membranoxygenierung
EE	engl. energy expenditure, Kalorienverbrauch (kcal/d)
LoA	Limits of Agreement
MEEP	Measuring Energy Expenditure in extracorporeal lung support Patients Studie
ML	Membranlunge, engl. membrane lung
QDS	Quantum Diagnostics System
REE	engl. resting energy expenditure, Ruhekalorienverbrauch (kcal/d)
RQ	Respiratorischer Quotient (VO_2/VCO_2)
VCO_2	Kohlendioxidabgabe (ml/min)
$V_{ML}CO_2$	Kohlendioxidabgabe über die Membranlunge/ECMO (ml/min)
$V_{ML}O_2$	Sauerstoffaufnahme über die Membranlunge/ECMO (ml/min)
VO_2	Sauerstoffaufnahme (ml/min)
VV ECMO	veno-venöse Extrakorporale Membranoxygenierung

Zusammenfassung

Extrakorporale Membranoxygenierung (ECMO) wird als potenziell lebensrettende Therapie bei Lungen- oder Herzversagen eingesetzt. Die quantitative Messung der über die Membranlunge (ML) ausgetauschten Volumina von Sauerstoff (VO_2) und Kohlendioxid (VCO_2), sowie die daraus ableitbaren Aussagen zur Funktion des ECMO-Systems, der natürlichen Lunge, der kardialen Situation oder des systemischen Metabolismus könnten zu einer sichereren und zielgenaueren Therapie beitragen. Allerdings ist dies in der klinischen Routine aktuell nicht etabliert.

Im Rahmen dieser prospektiven, monozentrischen Beobachtungsstudie untersuchten wir ein neuartiges Monitoringsystem der Firma Spectrum Medical (Cheltenham, Großbritannien), das Quantum Diagnostics System (QDS). Wir verglichen die bestimmten Gasaustauschvolumina des QDS mit der durch unsere Arbeitsgruppe publizierten „Measuring Energy Expenditure in extracorporeal lung support Patients“ (MEEP) Methode an 39 erhobenen Datensätzen von 9 Studienpatienten.

Die Auswertung ergab klinisch relevante Messungenauigkeiten des QDS für VO_2 und VCO_2 , als auch für die daraus abgeleiteten metabolische Parameter wie Energieumsatz (EE) oder den respiratorischen Quotienten (RQ). Das VO_2 über den extrakorporalen Gasaustausch (VO_2 Median 142,42 ml/min) wurde hierbei durch das QDS um 35,4% unterschätzt, die Messung des VCO_2 zeigte hingegen eine 32,2% Überschätzung der Gasaustauschmenge durch das QDS (VCO_2 Median 127,27 ml/min).

Wir untersuchten die verwendete Messmethodik und die verwendeten Berechnungen des QDS, um die Ursachen der beobachteten Messabweichungen zu analysieren. Es konnten dadurch generelle messmethodenimmanente Probleme als auch Berechnungsfehler des QDS beschrieben werden.

Die für die Berechnung des VO_2 verwendete Formel des QDS beinhaltet keinen physikalisch gelösten Sauerstoff, dessen Bestimmung ist jedoch auch mit der verwendeten Messmethode (Infrarotspektrometrie) technisch nicht möglich. Eine Neuberechnung des VO_2 durch Addieren des gelösten Sauerstoffanteils zu den Werten des QDS führte zu einer deutlichen Reduktion der Abweichung von der Referenz.

Für die VCO_2 -Messungen konnten allgemeine methodische Fehlerquellen erstmals zusammenhängend beschrieben werden. Die Berechnung des VCO_2 erfolgt mit Werten der Volumenflussmessung im Gasstrom vor Einleitung in die Membranlunge und der Messung des CO_2 -Gehalts nach Durchströmen der Membranlunge. Veränderungen des

Wasserdampfdruckes, der Temperatur und des Verhältnisses von VO_2 zu VCO_2 können daher Einfluss auf die Messgenauigkeit haben. Weiterhin führte die manuelle Neuberechnung der VCO_2 mit der herstellerseitig verwendeten Berechnungsformel und den Werten des QDS zu einer relevanten Reduktion der Messabweichung, suggestiv für einen internen Berechnungsfehler.

Zusammenfassend zeigt sich, dass die Messgenauigkeit des QDS für klinische Anwendungen nicht ausreichend ist und weitere Forschung und Entwicklung für eine zuverlässige Sensorik und Berechnungsmethodik erforderlich ist.

Abstract

Extracorporeal membrane oxygenation (ECMO) is used as a potentially life-saving therapy for lung or heart failure. The quantitative measurement of oxygen (VO_2) and carbon dioxide (VCO_2) volumes exchanged through the membrane lung (ML), along with derived information about the function of the ECMO system, the natural lung, cardiac status, or systemic metabolism, could contribute to a safer and more targeted therapy. However, it is currently not established in clinical routine.

In the context of this prospective, monocentric observational study, we examined a novel monitoring system developed by Spectrum Medical (Cheltenham, United Kingdom), called the Quantum Diagnostics System (QDS). We compared the gas exchange volumes determined by the QDS with the "Measuring Energy Expenditure in extracorporeal lung support Patients" (MEEP) method published by our research group, using 39 data sets collected from 9 study patients.

The analysis revealed clinically relevant measurement inaccuracies of the QDS for VO_2 and VCO_2 , as well as the derived metabolic parameters such as energy expenditure (EE) or the respiratory quotient (RQ). The QDS underestimated the VO_2 through extracorporeal gas exchange (VO_2 median 142.42 ml/min) by 35.4%, while the measurement of VCO_2 showed an overestimation of gas exchange volume by 32.2% (VCO_2 median 127.27 ml/min).

We investigated the measurement methods and calculations used by the QDS to analyze the causes of the observed measurement deviations. This led to the identification of general methodological problems inherent in the measurement process, as well as calculation errors of the QDS.

The formula used by the QDS for calculating VO_2 does not include physically dissolved oxygen, but its determination is also not technically possible with the used measurement method (infrared spectroscopy). Recalculating VO_2 by adding the dissolved oxygen component to the QDS values resulted in a significant reduction in deviation from the reference.

For VCO_2 measurements, general methodological sources of error were described comprehensively for the first time. The calculation of VCO_2 is based on values obtained from volume flow measurement in the gas stream before entering the membrane lung, and measurement of CO_2 content after passing through the membrane lung. Changes in water vapor pressure, temperature, and the ratio of VO_2 to VCO_2 can affect measurement

accuracy. Furthermore, manually recalculating VCO_2 using the manufacturer's designated formula and the QDS values resulted in a relevant reduction in measurement deviation, suggesting an internal calculation error.

In summary, the measurement accuracy of the QDS is not sufficient for clinical applications, and further research and development are necessary to achieve reliable sensor technology and calculation method.

1. Einleitung

1.1 Extrakorporale Membranoxygenierung (ECMO)

Der Begriff Extrakorporale Membranoxygenierung (ECMO) beschreibt ein Verfahren zum überbrückenden Ersatz von Lungenfunktion, Herzfunktion oder einer Kombination aus beidem. Hierzu erfolgt die Blutentnahme über großlumige Kanülen in ein spezielles Schlauchsystem, welches das Blut durch eine Membranlunge (ML) zum Atemgasaus-tausch leitet. Bis auf Ausnahmen wird der Blutfluss hierfür durch eine in das Schlauch-system integrierte Pumpe generiert, welche das Blut aktiv aus dem Körper drainiert und nach Durchfluss durch die ML über eine Kanüle in das Gefäßsystem zurückpumpt.

Hervorgegangen aus der 1953 von Gibbon entwickelten Herz-Lungen-Maschine für kar-diochirurgische Eingriffe,¹ wurde 1972 erstmals der erfolgreiche Einsatz einer ECMO im Lungenversagen beschrieben.²

Verschiedene Konfigurationen der Gefäßkanülierung sind beschrieben. Zusammenge-fasst unter dem Begriff Extracorporeal Life Support (ECLS) unterscheidet man dabei die venovenöse Kanülierung (VV ECMO) für die Lungenunterstützung von der venoarterielle Kanülierung (VA ECMO) für die Lungen- und Herzunterstützung. Die im Herz-Kreislauf-Stillstand angewandte VA ECMO wird auch als Extracorporeal Cardiopulmonary Re-suscitation (eCPR) bezeichnet.³

Obwohl sich weltweit die Anzahl der angewandten ECMO-Therapien in den letzten drei Jahrzehnten mit über 18.000 Anwendungen im Jahr 2020 mehr als verzehnfacht hat, bleibt die Mortalität über alle Einsatzvarianten hinweg mit mehr als 46 % sehr hoch.⁴

1.2 Messung des Sauerstoff- und Kohlendioxidaustausches an Membranlungen unter venovenöser ECMO

Trotz technologischer Fortschritte hat sich die grundsätzliche Methode der Steuerung des VV ECMO Verfahrens seit den ersten Anwendungen nicht entscheidend verändert. Nach Initiierung des Verfahrens, unter laufender Therapie, zur Problemsuche und im Entwöh-nungsprozess wird die suffiziente Oxygenierung und Decarboxylierung des Patienten hauptsächlich durch arterielle Blutgasanalysen sowie teilweise durch die nichtinvasiv ge-messene peripher-arterielle Sauerstoffsättigung (Sp_aO_2) überprüft.⁵⁻⁷

Die quantitative Bestimmung der Sauerstoffaufnahme und Kohlendioxidabgabe über die Membranlung (V_{ML}O₂ und V_{ML}CO₂, ml/min) erfolgt in der aktuellen klinischen Routine nicht.

Zur intermittierenden oder kontinuierlichen Messung des quantitativen Gasaustausches lassen sich allgemein zwei verschiedene Ansätze unterscheiden:

1. Die blutseitige Messung über Blutentnahmen oder Sensoren zur Messung von Sauerstoff- oder Kohlendioxidgehalt in oder an den blutführenden Schläuchen.
2. Die gaseitige Messung über Sensoren im Gasstrom des über die Membranlung geleiteten Gasgemisches (sog. sweep gas)

Verschiedene Messtechniken wurden publiziert, sowie einige Messgeräte auf den Markt gebracht. De Waele et al. publizierten einen rein gaseitigen Ansatz, bei dem ein System zur indirekten Kalorimetrie in den Sweep-Gasstrom einer VV ECMO integriert wurde.⁸

Im Gegensatz dazu nutzt das, ursprünglich für den Einsatz bei kardiochirurgischen Herz-Lungen-Maschinen-Eingriffen entwickelte, CDI® 500 bzw. dessen Nachfolger das CDI® 550 Blood Parameter Monitoring System (Terumo Corporation, Japan) einen rein blutseitigen messtechnischen Ansatz. In das ECMO-Schlauchsystem integrierte Messsensoren werden über ein Nebenstromverfahren mit Blut durchspült, welches hierfür jeweils vor und nach der Membranlung entnommen wird.⁹

Der von unserer Arbeitsgruppe publizierte MEEP-Ansatz (Measuring Energy Expenditure in Extracorporeal Lung Support Patients)¹⁰ ist eine rein blutseitige Messmethode basierend auf Blutgasanalysen und einem physiologischen Berechnungsmodell für Blutgasvolumina von Dash und Bassingthwaite.¹¹

Ein kombinierter Ansatz aus blutseitiger und gaseitiger Messung wird aktuell von der Firma Eurosets s.r.l. (Italien) mit dem Landing Monitor und dem neuen, in der vorliegenden Studie besprochenen Quantum Diagnostics System (QDS) der Firma Spectrum Medical (England) umgesetzt. Bei beiden Geräten erfolgt die Messung der extrakorporalen Sauerstoffaufnahme (V_{ML}O₂) über Sensoren an den blutführenden Schläuchen und die Messung der extrakorporalen Kohlendioxidabgabe (V_{ML}CO₂) über die Abluft der ML.

1.3 Das Potential der kontinuierlichen Gasaustauschmessung an ECMO

Potenzielle Verbesserungen der ECMO-Therapie durch eine kontinuierliche Messung des Gasaustausches sind, auch im Hinblick auf die junge Technologie der ECMO, bisher noch nicht systematisch beschrieben und untersucht.

Aktuell werden intermittierende Blutgasanalysen herangezogen um, in Zusammenschau mit anderen Parametern, den Zustand der Membranlung zu beurteilen und ein kritisches Membranversagen zu detektieren.⁷ Eine kontinuierliche Bestimmung der Gasaustauschleistung hat das Potential die sich verschlechternde Funktion der ML in Echtzeit und unabhängig von manuellen Messungen zu detektieren und eine rechtzeitige Intervention zu ermöglichen. Der Einsatz quantitativer und kontinuierlicher Messungen wurde hierfür bereits beschrieben, ist aber noch keinesfalls klinische Routine.¹²

Ein weiterer potenzieller Einsatzbereich von hoher klinischer Relevanz ist die Bestimmung des Herzzeitvolumens bei Patienten, die extrakorporale Herz- oder Lungenunterstützung erhalten. Mit Hilfe kontinuierlicher Gasaustauschmessungen konnte dies im Tiermodell (an VA ECMO) bereits erfolgreich durchgeführt werden.¹³

Die Bedeutung der Ernährung von Intensivpatienten ist in ihrer Wichtigkeit unumstritten. Der Eingang in die Zehn Qualitätsindikatoren der Deutschen Gesellschaft für Intensivmedizin als auch internationale Leitlinien unterstreichen dies.^{14,15} Gasaustauschmessungen in Verbindung mit indirekter Kalorimetrie der natürlichen Lunge können, wie von unserer Arbeitsgruppe gezeigt, eine genauere Abbildung des Kalorienbedarfs ermöglichen und zu einer zielgerichteten Ernährung beitragen.¹⁰

Eine zuverlässige und kontinuierliche Gasaustauschmessung könnte weiterhin den wichtigen Schritt der Entwöhnung von einer ECMO-Therapie erleichtern und ist sogar Voraussetzung für die Entwicklung einer Autoregulation des Verfahrens.^{16,17}

Die Zusammenschau der verschiedenen potenziellen Einsatzgebiete einer kontinuierlichen Gasaustauschmessung lässt eine relevante Verbesserung der ECMO-Technologie durch eine solche Messung möglich erscheinen und unterstreicht die Notwendigkeit der Entwicklung und Validierung zuverlässiger Messmethoden.

1.4 Gegenstand der vorliegenden Arbeit

Unsere Studie untersucht ein neues Messgerät der Firma Spectrum Medical, das QDS und nutzt unserer publizierte Messmethode, den MEEP-Ansatz als Referenzmethode für die Messgenauigkeit. Ziel dieser Arbeit war neben der Beurteilung der Messgenauigkeit

des QDS an VV ECMO im intensivmedizinischen Alltag, auch die Bewertung möglicher Ungenauigkeiten im Hinblick auf ihre klinische Relevanz.

Darüber hinaus konnten wir erstmals generelle und gerätespezifische Problemfelder von blutseitigen Sauerstoffaustausch- und gasseitigen Kohlendioxidaustauschmessungen beschreiben und damit wichtige Erkenntnisse für die zukünftige Entwicklung solcher Geräte beitragen.

2. Methodik

2.1 Studiendesign und Einschlusskriterien

Die vorliegende Studie wurde als monozentrische, prospektive Beobachtungsstudie geplant und durchgeführt. Die Datenerhebung erfolgte am ARDS – ECMO Zentrum der Charité – Universitätsmedizin Berlin, einem ECMO Zentrum mit ca. 400 Anwendungen pro Jahr (2020).

Eingeschlossen wurden Patienten (>18 Jahre) im schweren Lungenversagen (ARDS, engl. acute respiratory distress syndrome) nach der Berlin Definition und laufender VV ECMO Therapie.¹⁸ Die Einwilligung zur Studienteilnahme erfolgte nach ärztlicher Aufklärung in schriftlicher Form durch die Patienten selbst oder einen legitimierten rechtlichen Vertreter.

Es erfolgte zur Studiendurchführung ein positives Votum der Ethikkommission der Charité – Universitätsmedizin Berlin (EA1/293/13) und die digitale Studienregistrierung auf clinicaltrials.gov (Studiennummer NCT01992237).

2.2 Studienablauf und Datenerhebung

Alle Patienten erhielten unveränderte Intensivtherapie unter VV ECMO gemäß der lokalen Standard Operating Procedures und nach Einschätzung der vom Studienteam unabhängigen, behandelnden Intensivmediziner.¹⁹

Nach erfolgtem Studieneinschluss der Patienten erfolgte der Anschluss des QDS an das bestehende VV ECMO System, sowie die initialen und wiederkehrenden Kalibrationen, jeweils entsprechend der Herstellerangaben.

Studienmessungen erfolgten unter stabilen hämodynamischen, extrakorporalen und respiratorischen Parametern und mit 30-minütigem Abstand zu allen Manipulationen am Patienten (Steady State). Nach Erreichen des Steady State erfolgte eine Blutentnahme jeweils vor (pre-ML) und nach (post-ML) der ML und die zeitgleiche Erfassung der Displayparameter des QDS sowie der weiteren für die Auswertung relevanten klinischen Daten. Alle Blutproben wurden bettseitig entlüftet und direkt analysiert. Die Blutgasanalyse erfolgte mit einem ABL 800 FLEX Blutgasanalysegerät (Radiometer, Brønshøj, Denmark), dessen Messgenauigkeit gemäß den Richtlinien der deutschen Bundesärztekammer durch interne und externe Validierung kontrolliert wurde.²⁰ Zeitgleiche Messungen

von vor und hinter der ML mit Parametern, die sich im Kaliumwert um mehr als 0,3 mmol/L oder im Hämoglobinwert um mehr als 0,5 g/dl unterschieden wurden zur Qualitätssicherung verworfen.

Mehrere Datensätze eines Patienten wurden nur dann in die Analyse aufgenommen, wenn zwischen den verschiedenen Messungen klinisch signifikante Änderungen der VV ECMO Einstellungen gemacht wurden.

2.3 Das Quantum Diagnostics System (QDS)

Das in der vorliegenden Arbeit untersuchte, 2019 hergestellte, QDS von Spectrum Medical (Spectrum Medical, Cheltenham, England) nutzt einen gemischten blut- und gasseitigen Ansatz zur Bestimmung des quantitativen Sauerstoff- ($V_{ML\ QDS\ O_2}$, ml/min) und Kohlendioxidaustausches ($V_{ML\ QDS\ CO_2}$, ml/min).

Der Aufbau des QDS besteht aus der Quantum Diagnostics 12" Workstation, dem Quantum Diagnostics Module und drei Sensoren (**siehe Abbildung 1** und zugehörige Beschreibung).

Sauerstoffaufnahmemessung des QDS ($V_{ML\ QDS\ O_2}$):

Die rein blutseitige Bestimmung des $V_{ML\ QDS\ O_2}$ erfolgt über die Messung der Sauerstoffsättigung vor ($S_{pre\ ML\ QDS\ O_2}$, %) und nach ($S_{post\ ML\ QDS\ O_2}$, %) der ML. Hierfür werden infrarotspektrometrische Sensoren verwendet, welche ohne weitere Modifikationen am ECMO-Schlauchsystem befestigt werden („clamp-on“). Der Sensorkopf nach der ML bestimmt ebenfalls den Hämoglobinwert (Hb_{QDS} , g/dl). Ein dritter Sensor bestimmt nach der ML den Blutfluss ($Q_{ML\ QDS}$, l/min) im Schlauchsystem mittels Ultraschalltechnik. Die weitere Berechnung des $V_{ML\ QDS\ O_2}$ ist dem QDS-Handbuch zu entnehmen:²¹

$$V_{ML\ QDS\ O_2} = Q_{ML\ QDS} * [(S_{post\ ML\ QDS\ O_2} - S_{pre\ ML\ QDS\ O_2}) / 100] * 1,34 * Hb_{QDS}$$

Mit dieser Formel wird die Sättigungsdifferenz (zwischen vor und nach der Membranlung) mit der Hüfner-Zahl, dem Hb-Wert und dem ECMO-Fluss (l/min) multipliziert. Das Produkt $V_{ML\ QDS\ O_2}$ gibt das Sauerstoffvolumen an, welches hämoglobingebunden pro Minute über die ECMO aufgenommen wird.

Kohlendioxidabgabemessung des QDS ($V_{ML\ QDS\ CO_2}$):

$V_{ML\ QDS\ CO_2}$ wird durch das QDS als rein gaseitige Messung erfasst. Hierzu erfolgt die Messung des Gasflusses ($Q_{sweep\ QDS}$, l/min) vor der Membranlunge mit einem Massflussmesser im Quantum Diagnostics Module. Die Messung der Kohlendioxidfraktion ($F_{eML\ QDS\ CO_2}$, %) erfolgt hinter dem Auslass der ML mit einem Infrarotspektrometer. Hierfür wird ein Kunststoffschlauch mit dem Hauptgasauslass der ML verbunden.

Laut Herstellerhandbuch erfolgt eine weitere CO_2 -Messung im Gehäuse des Quantum Diagnostics Module ($F_{iML\ QDS\ CO_2}$, %). In der vorliegenden Studie wurde ausschließlich 100 % Sauerstoff als Sweep-Gas verwendet (entsprechend $F_{iML\ QDS\ CO_2} = 0\%$).

Die weitere Berechnung des $V_{ML\ QDS\ CO_2}$ ist dem QDS-Handbuch zu entnehmen:²¹

$$V_{ML\ QDS\ CO_2} = Q_{sweep\ QDS} * [(F_{eML\ QDS\ CO_2} - F_{iML\ QDS\ CO_2}) / 100]$$

Mit dieser Formel wird der Gasfluss am Einlassventil der ECMO mit der Kohlendioxidfraktion multipliziert. Das Produkt $V_{ML\ QDS\ CO_2}$ gibt das Kohlendioxidvolumen an, welches über die Membranlunge aus dem Blut entfernt wird.

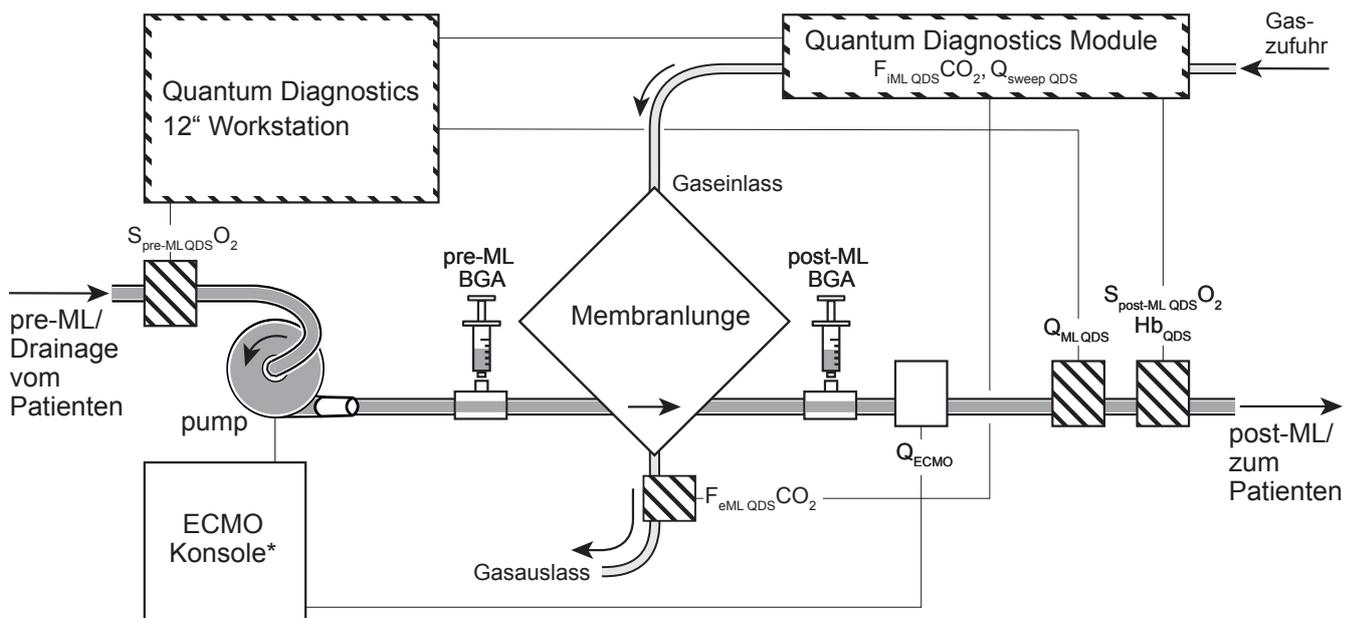


Abbildung 1: Das Quantum Diagnostics System (QDS), MEEP Messungen und das VV ECMO System, modifiziert nach Müller et al., 2022²²

Das QDS besteht aus den Komponenten „Quantum Diagnostics 12“ Workstation“, dem „Quantum Diagnostics Module“ und den zugehörigen Sensoren (schraffiert). In der Graphik von links nach rechtsentlang des Blutflusses: Der erste Sauerstoffsättigungssensor vor der ML ($S_{\text{pre ML QDS O}_2}$), nach der ML folgt der Flussmesser ($Q_{\text{ML QDS}}$) und der Kombinationssensor für Sauerstoffsättigung und Hämoglobin ($S_{\text{post ML QDS O}_2}$, Hb_{QDS}). Gasfluss zur ML ($Q_{\text{sweep QDS}}$) und die Kohlendioxidkonzentration ($F_{\text{iML QDS CO}_2}$) werden im „Quantum Diagnostics Module“ gemessen. Der Kohlendioxidssensor am Gasauslass der ML bestimmt den Gasanteil ($F_{\text{eML QDS CO}_2}$). Alle Werte werden schließlich auf dem Display der „Quantum Diagnostics 12“ Workstation“ dargestellt. Die Messung entsprechend der MEEP-Methode erfolgt mittels jeweils einer Blutentnahme zur Blutgasanalyse vor (preML BGA) und nach der ML (postML BGA). Für die Berechnungen wird der Blutfluss, gemessen mit dem Sensor des ECMO-Systems (Q_{ECMO} , l/min), verwendet. *Bei einzelnen Messungen wurde das ECMO-System von Spectrum Medical verwendet. Hier dient die „Quantum Diagnostics 12“ Workstation“ als ECMO-Konsole.

2.4 Referenzmethoden

Quantitative Sauerstoffaufnahme ($V_{\text{ML MEEP O}_2}$) und Kohlendioxidabgabe ($V_{\text{ML MEEP CO}_2}$) mit der MEEP-Methode:

Als Referenzmethode zur Berechnung des quantitativen Sauerstoff- und Kohlendioxidaustausches verwendeten wir die durch unsere Arbeitsgruppe in „Measuring Energy Expenditure in extracorporeal lung support Patients“ publizierte Vorgehensweise (MEEP).¹⁰

Hierfür erfolgten (siehe **Abbildung 1**) je eine Blutentnahme vor (preML BGA) und nach (postML BGA) der ML und zeitgleich die Ablesung des ECMO-Blutflusses an der Konsole (Q_{ECMO} , l/min). Nach Blutgasanalyse der Blutproben erfolgte die Berechnung des jeweiligen Sauerstoff- ($C_{\text{pre-ML O}_2}$ und $C_{\text{post-ML O}_2}$, ml/l) und Kohlendioxidgehaltes ($C_{\text{pre-ML CO}_2}$ und $C_{\text{post-ML CO}_2}$, ml/l) mit Hilfe der von Dash und Bassingthwaigthe publizierten Methode.¹¹

Die Kalkulation der umgesetzten Gesamtvolumina (ml/min) erfolgte mittels folgender Berechnung:

$$V_{\text{ML MEEP O}_2} = (C_{\text{post-ML O}_2} - C_{\text{pre-ML O}_2}) \times Q_{\text{ECMO}}$$

$$V_{\text{ML MEEP CO}_2} = (C_{\text{pre-ML CO}_2} - C_{\text{post-ML CO}_2}) \times Q_{\text{ECMO}}$$

Berechnung des physikalisch gelösten Sauerstoffs ($V_{ML}O_{2\text{ DISSOLV}}$):

Der physikalisch im Blut gelöste Sauerstoffanteil ($V_{ML}O_{2\text{ DISSOLV}}$) wurde mit Hilfe des Bunsen-Löslichkeitskoeffizienten (k) berechnet:²³

$$k = 0,00314 \text{ ml/dl/mmHg (bei } 37^{\circ}\text{C)}$$

Alternative Berechnungen des Sauerstoff- und Kohlendioxidgehaltes:

Wir verglichen die durchgeführten Referenzberechnungen des modernen Modells von Dash und Basingthwaighte mit anderen Methoden.

Für die alternative Berechnung des Sauerstofftransfers nutzten wir die Hüfner-Zahl und den Bunsen-Löslichkeitskoeffizienten:²⁴

$$\begin{aligned} V_{ML\text{ HUEF+BUNS}}O_2 \text{ (ml/min)} = \\ [((\text{Hb} \times 1,34 \times 10) \times (S_{\text{post-ML}}O_2/100) + (p_{\text{post-ML}}O_2 \times 0,0314)) - \\ ((\text{Hb} \times 1,34 \times 10) \times (S_{\text{pre-ML}}O_2/100) + (p_{\text{pre-ML}}O_2 \times 0,0314))] \\ \times Q_{\text{ECMO}} \end{aligned}$$

Als alternative Berechnung des Kohlendioxidgehaltes verwendeten wir eine 1988 publizierte Methode von Douglas et al:²⁵

$$\begin{aligned} V_{ML\text{ DOUGLAS}}CO_2 \text{ (ml/min)} = \\ ((\text{Plasma } C_{\text{pre-ML}}CO_2 \times (1 - 0,0289 \times (\text{Hb}_{\text{pre-ML}}) / (3,352 - 0,456 \times S_{\text{pre-ML}}O_2)) \times (8,142 - \\ \text{pH}_{\text{pre-ML}}) - \\ (\text{Plasma } C_{\text{post-ML}}CO_2 \times (1 - 0,0289 \times (\text{Hb}_a) / (3,352 - 0,456 \times S_{\text{post-ML}}O_2))) \times 10 \\ \times Q_{\text{ECMO}} \end{aligned}$$

$$\text{Plasma } CCO_2 = S \times 2,226 \times PCO_2 \times (1 + 10^{\text{pH}-\text{pK}})$$

$$S(\text{CO}_2 \text{ solubility coefficient}) = 0,0307 + (0,00057 \times (37 - T)) + (0,00002 \times (37 - T)^2)$$

$$\text{pK} = 6,086 + (0,042 \times (7,4 - \text{pH})) + ((38 - T) \times \{0,00472 + [0,00139 \times (7,4 - \text{pH})]\})$$

2.5 Verwendete ECMO-Konsolen, Membranlungen und Kanülenkonfigurationen

In der vorliegenden Studie wurden ECMO-Konsolen und Membranlungen (auch: Oxygenatoren) unterschiedlicher Hersteller in venovenöser (VV) Konfiguration verwendet.

ECMO-Konsolen der Hersteller Quantum Medical, Cardiohelp-i (Maquet Cardiopulmonary AG, Rastatt, Germany) und Xenios (Xenios AG, Heilbronn, Germany) wurden in

unterschiedlichen Kombinationen mit Membranlungen der Typen Quadrox (Maquet Cardiopulmonary AG, Rastatt, Germany), Hilite (Xenios AG, Heilbronn, Germany) und XLung (Xenios AG, Heilbronn, Germany) eingesetzt.

Es wurden Patienten mit femoro-femorale (V_f - V_f), femoro-juguläre (V_f - V_j) and 2-Lumen femorale ((dI) V_f -V) Kanülierung eingeschlossen (Nomenklatur der Kanülierung nach ELSO Maastricht Treaty).²⁶

2.6 Studien- und Anwendungssicherheit

Jeder Eingriff in ein ECMO-System stellt eine potenzielle Gefahr für die Patientensicherheit dar. Wir bewerteten die Modifikationen durch das QDS und die Blutentnahmen als risikoarm. Neben der kontinuierlichen Betreuung der Patienten durch das geschulte, interdisziplinäre Intensivmedizinteam, führten wir zur Risikoreduktion alle Veränderungen am ECMO-System und den Anschluss des QDS in Gegenwart eines Kardiotechnikers durch.

Beim Anschluss der drei clamp-on Sensoren müssen Beschädigungen des ECMO-Schlauchsystems ausgeschlossen werden. Weiterhin wird der CO_2 -Sensor mit einem Kunststoffschlauch am Hauptgasauslass (engl. primary exhaust) der ML angeschlossen. Um die Gefahr einer kritischen Druckerhöhung innerhalb der ML bei Verlegung des Hauptgasauslasses zu vermeiden, sind diese mit einem zusätzlichen Notfall-/Nebengasauslass versehen.

Während der Studie traten keine technischen oder weiteren sicherheitsrelevanten Probleme mit dem QDS auf.

2.6 Carboxyhämoglobinämie

Kritische Erkrankungen, Hämolyse sowie Vergiftungen führen zu einem Anstieg des an Hämoglobin gebundenen Kohlenmonoxid,^{27,28} es entsteht Carboxyhämoglobin (COHb, %). Eine Carboxyhämoglobinämie kann, bei Patienten mit und ohne ECMO-Therapie, die spektrometrisch bestimmten Sauerstoffsättigungswerte signifikant verfälschen.^{29,30}

Obige Studien beschreiben die relevante Abweichung anhand des Vergleichs zwischen der klinischen Routinemessung mittels Fingersensor und Blutgasanalyse. Aufgrund der ebenfalls spektrometrischen Messmethode der QDS-Sensoren zur Bestimmung von

$S_{\text{post ML QDS O}_2}$ und $S_{\text{pre ML QDS O}_2}$ analysierten wir den Einfluss des COHb auf die Messgenauigkeit.

2.7 Berechnung metabolischer Parameter (REE, RQ)

Wir berechneten mit den Gasaustauschparametern die für die ML anteiligen Stoffwechselfparameter und verglichen diese mit der MEEP-Methode. Der anteilige Ruheenergieumsatz (kcal/d; REE, engl. Resting Energy Expenditure) der ML wurde mittels der Formel nach Weir berechnet:³¹

$$EE_{\text{ML}} [\text{kcal/d}] = 1,44 \times (3,94 \times V_{\text{ML O}_2} [\text{ml/min}] + 1,11 \times V_{\text{ML CO}_2} [\text{ml/min}])$$

Der Respiratorische Quotient (RQ) wurde berechnet via:

$$RQ_{\text{ML}} = V_{\text{ML CO}_2} / V_{\text{ML O}_2}$$

2.8 Statistische Analyse

Statistische Analysen wurden mit IBM® SPSS® Statistics 26 und Microsoft® Excel Version 16,37 durchgeführt. P-Werte $\leq 0,05$ werteten wir als statistisch signifikant. Bei nicht auf Normalverteilung getesteten Werten und teilweise kleinen Stichproben nutzen wir nicht-parametrische Tests und geben Werte, falls nicht anders hervorgehoben als Median mit Perzentilen [25%/75%] an. Um die jeweiligen Messverfahren zu vergleichen, setzten wir den Wilcoxon-Vorzeichen-Rang-Test (engl. Wilcoxon signed rank test) für abhängige Stichproben ein. Zur Veranschaulichung der Messwerte nutzen wir zweidimensionale Punktdiagramme. Zur statistischen Beschreibung der Korrelationen geben wir den Korrelationskoeffizienten, die zugehörigen Signifikanzen, lineare Regressionsgeraden mit zugehörigem R^2 an. Die statistische Testung führten wir nichtparametrisch nach Pearson durch. Als Standardgraphik für Methodenvergleiche wählten wir Bland-Altman Diagramme um die Messdifferenz zwischen untersuchter Methode und Referenz graphisch darzustellen.³² Dem Bland-Altman Diagramm entsprechend kennzeichneten wir die Übereinstimmungsgrenzen (LoA, engl. Limits of Agreement) bei $\pm 1,96$ Standardabweichungen (SD, engl. standard deviation).

3. Ergebnisse

3.1 Datensatz und Patientencharakteristika

Wir analysierten n = 39 gültige Datensätze von neun eingeschlossenen Patienten (**siehe Diagramm 1**). Von den insgesamt n = 43 erhobenen Datensätzen schlossen wir drei nach den in Absatz 2.2 beschriebenen Kriterien abweichender BGA aus; ein weiterer Datensatz wurde auf Grund von fehlenden Daten der Blutgasanalyse ausgeschlossen. Patientencharakteristika finden sich in **Tabelle 1**.

Tabelle 1: Datensatz und Patientencharakteristika, modifiziert nach Müller et al., 2022.²²

Datensatz und Patientencharakteristika	
Daten als Medianwert [25./75. Perzentile] oder Gesamtwert	
Patienten (Anzahl)	9
Patientenalter (Jahre)	60 [57/67]
Geschlecht (männlich/weiblich)	7/2
Größe (cm)	180 [165/185]
BMI (kg/m ²)	32,2 [28,1/40,5]
Diagnose	Covid-19-Pneumonie (4 Patienten), Aspirationspneumonie (2 Patienten), Bakterielle Pneumonie (1 Patient), Abdominelle Sepsis (1 Patient), Exazerbierte COPD (1 Patient)
SOFA Score (Sepsis-related organ failure assessment score, täglich erhoben)	9 [7/11]
ECMO Konsolen	Spectrum Medical (5 Patienten), Xenios (3 Patienten), Cardiohelp-i (1 Patient)
Membranlungen	Quadrox® (6 Patienten), Hilite® (2 Patienten), XLung/Novalung® (1 Patient)
Kanülenkonfigurationen	V _f -V _j (6 Patienten) V _f -V _f (2 Patienten) (dl)V _f -V (1 Patient)
Eingeschlossene Datensätze	n = 39 (4 ausgeschlossen)

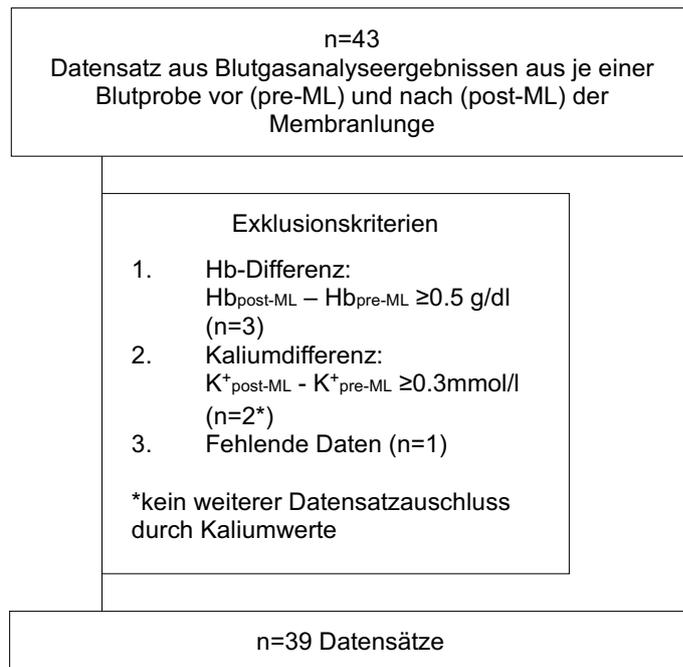


Diagramm 1: Datensatz und Exklusionskriterien, modifiziert nach Müller et al. (Online Supplement), 2022.²²

3.2 Quantitative Sauerstoffaufnahme über die Membranlunge ($V_{ML}O_2$)

3.2.1 Das Quantum Diagnostics System (QDS) im Vergleich mit der MEEP-Methode:

Die Messung der quantitativen Sauerstoffaufnahme durch das QDS ($V_{ML\ QDS}O_2$) unterschätzt diese im Vergleich zur MEEP-Methode ($V_{ML\ MEEP}O_2$) im Mittel um -42,61 ml/min (LoA -2,49/-82,74 ml/min), siehe **Abbildung 2a**. Die korrespondierende Bland-Altman Darstellung (**Abbildung 2b**) zeigt deutlich die Unterschätzung des $V_{ML\ QDS}O_2$ über den gesamten Messbereich, suggestiv für einen systemischen Messfehler.

Die durch das QDS gemessene Sauerstoffaufnahme betrug im Median 92,00 ml/min [60,00/118,00 ml/min], die Referenz mit der MEEP-Methode im Median 140,42 ml/min [98,66/168,19 ml/min]. Der Unterschied war statistisch signifikant (Wilcoxon-Vorzeichen-Rang-Test $p < 0,001$).

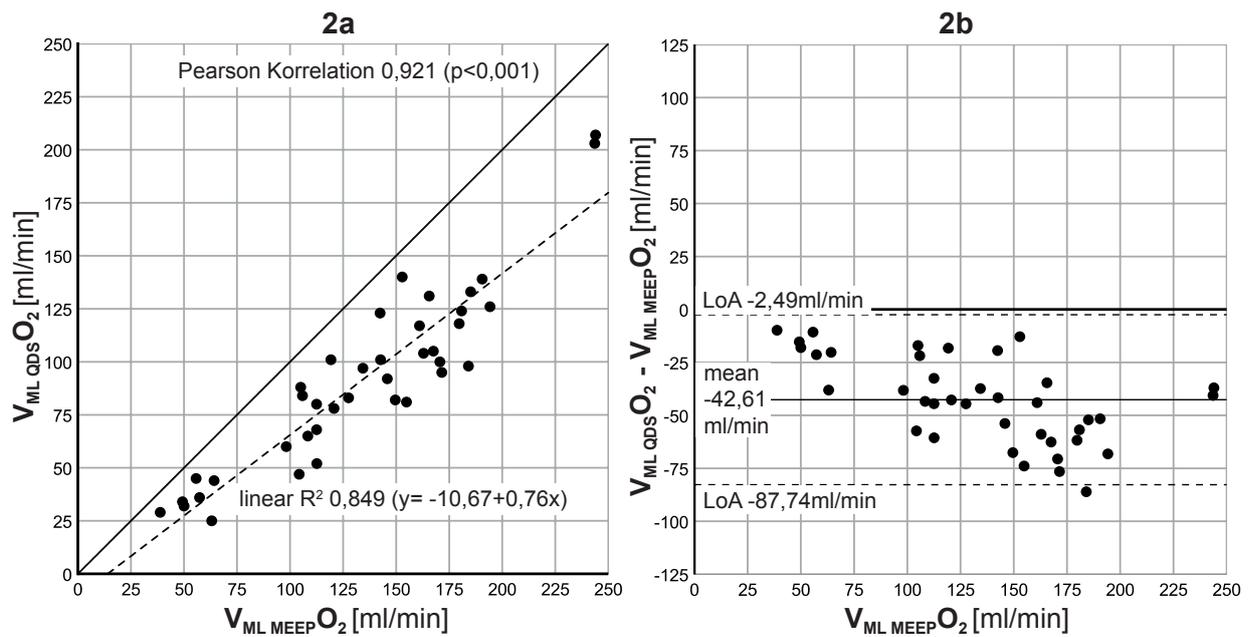


Abbildung 2: Sauerstoffaufnahme über die Membranlung ($V_{ML O_2}$), modifiziert nach Müller et al., 2022²²

Das Quantum Diagnostics System ($V_{ML QDS O_2}$) im Vergleich mit MEEP-Messungen ($V_{ML MEEP O_2}$), Punktdiagramm und Bland-Altman-Diagramm

3.2.2 Fehlende Berechnung des gelösten Sauerstoffanteils durch das QDS

Um den Einfluss des gelösten Sauerstoffanteils ($V_{ML O_2 DISSOLV}$) auf die beobachtete Messabweichung zu untersuchen, berechneten wir diesen (siehe Abschnitt 2.4) und addierten den Wert zu den nativen Werten des QDS (in dessen Berechnung der gelöste Anteil nicht beinhaltet ist; $V_{ML QDS O_2}$). Die graphische Darstellung der korrigierten Berechnung ($V_{ML QDS O_2} + V_{ML O_2 DISSOLV}$) im Vergleich zur Referenzmethode ($V_{ML MEEP O_2}$) findet sich als Punktdiagramm und Bland-Altman-Diagramm in **Abbildung 3**.

Im Vergleich zu Abbildung 2 zeigt sich nach Hinzunahme des gelösten Anteils eine deutlich bessere graphische Übereinstimmung mit den Referenzwerten. Die Bland-Altman-Darstellung zeigt ein reduziertes Bias von $1,61$ ml/min (im Vergleich zu $-42,61$ ml/min) sowie deutlich engere Limits of Agreement.

Der im Vergleich der Ausgangswerte statistisch signifikante Unterschied der Mediane im Wilcoxon-Vorzeichen-Rang-Test ist nach Hinzuaddieren des $V_{ML}O_2 \text{ DISSOLV}$ zum Rohwert des QDS nicht mehr nachweisbar ($p = 0,655$).

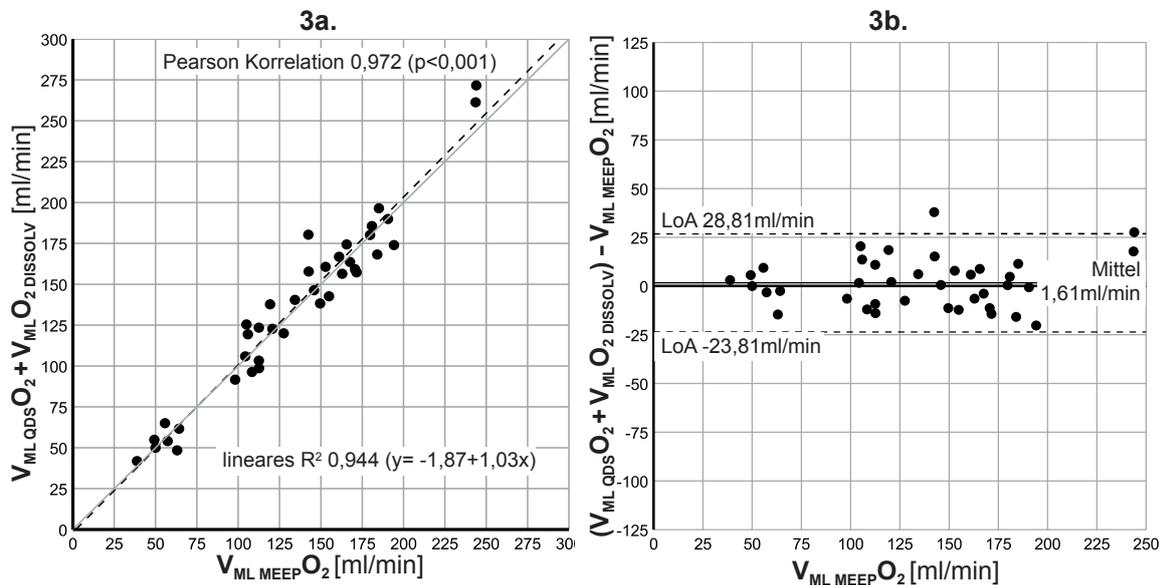


Abbildung 3: Neuberechnete Sauerstoffaufnahme über die Membranlung ($V_{ML}O_2$), modifiziert nach Müller et al., 2022²²

Das Quantum Diagnostics System ($V_{ML} \text{ QDS } O_2$) mit hinzugerechnetem gelösten Sauerstoffanteil ($V_{ML}O_2 \text{ DISSOLV}$) im Vergleich mit den MEEP-Messungen ($V_{ML} \text{ MEEP } O_2$), Punktdiagramm und Bland-Altman-Diagramm

3.2.3 Rekalkulation der QDS-Berechnung ($V_{ML} \text{ QDS } \text{RECALC} O_2$) und Messparametervergleich

Um einen möglichen internen Rechen- oder Messfehler als andere oder weitere Erklärung für die beobachtete Abweichung des QDS zu untersuchen, führten wir erneute Berechnungen mit den zum Messzeitpunkt im Display des QDS angezeigten Werten durch. Mittels der herstellerseitig angegebenen Berechnungsformel für VO_2 und den Displaywerten des QDS führten wir eine Neuberechnung durch ($V_{ML} \text{ QDS } \text{RECALC} O_2$, vgl. 3.3.2.). Weiterhin verglichen die für die Berechnung des extrakorporalen Gasaustauschs relevanten Parameter (Hb , $S_{\text{pre-ML}O_2}$, $S_{\text{post-ML}O_2}$ und Q_{ML}), welche vom QDS angezeigt wurden mit den aus Blutgasanalysen ermittelten bzw. von der ECMO-Konsole angezeigten Werten, um mögliche Messunterschiede zu untersuchen.

Es zeigten sich jeweils eine gute Übereinstimmung der Parameter ohne erklärenden Hinweis auf die beobachteten Messunterschiede.

3.2.4 Carboxyhämoglobinämie/COHb

Die Medianwerte des COHb-Gehaltes im Blut lagen vor der Membranlung (COHb_{pre-ML}) bei 2,1 % [1,8/2,5 %] und nach Membranpassage (COHb_{post-ML}) bei 2,0 % [1,7/2,4 %]. Nisar et al. bewerteten an VV ECMO COHb Werte >3,0% als relevant erhöht.³⁰ Aufgrund der insgesamt niedrigen Werte in unserem Datensatz als auch der geringen Differenz zwischen COHb_{post-ML} und COHb_{pre-ML} bewerteten wir den Einfluss auf die Messgenauigkeit als vernachlässigbar.

3.3 Quantitative Kohlendioxidabgabe über die Membranlung (V_{MLCO_2})

3.3.1 Das Quantum Diagnostics System (QDS) im Vergleich mit der MEEP-Methode:

Die Messung der quantitativen Kohlendioxidabgabe durch das QDS ($V_{ML\ QDS\ CO_2}$) im Vergleich zur MEEP-Methode ($V_{ML\ MEEP\ CO_2}$) überschätzte diese im Mittel um 54,98 ml/min (**Abbildung 4**). Es zeigt sich eine weite Verteilung der Messwertpaare im Punktdiagramm und korrespondierend im Bland-Altman-Diagramm weite Limits of Agreement (231,36/-121,40 ml/min).

Die vom QDS gemessene $V_{ML\ QDS\ CO_2}$ betrug im Median 167,00 ml/min [111,00/286,00 ml/min], die Referenzwerte der MEEP-Methode ($V_{ML\ MEEP\ CO_2}$) lagen im Median bei 127,27 ml/min [102,48/190,21 ml/min]. Der Unterschied war statistisch signifikant (Wilcoxon-Vorzeichen-Rang-Test $p < 0,001$).

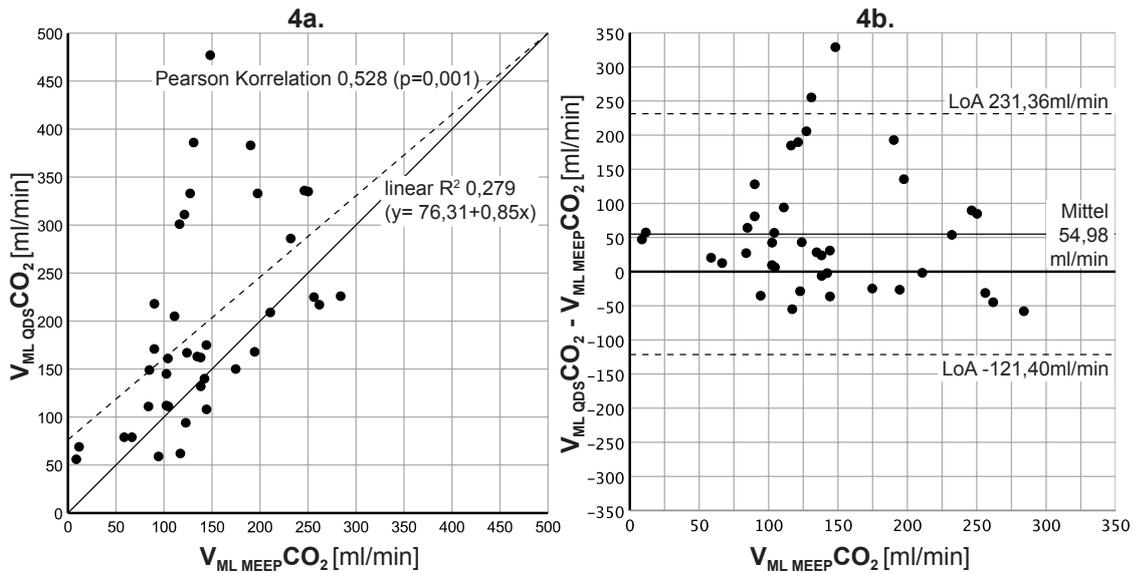


Abbildung 4: Kohlendioxidabgabe über die Membranlung ($V_{ML}CO_2$), modifiziert nach Müller et al., 2022²²

Das Quantum Diagnostics System ($V_{ML_QDS}CO_2$) im Vergleich mit MEEP-Messungen ($V_{ML_MEEP}CO_2$), Punktdiagramm und Bland-Altman-Diagramm

3.3.2 Rekalkulation der QDS-Berechnung ($V_{ML_QDS_RECALC}CO_2$)

Um einen möglichen internen Rechenfehler als Erklärung für die Messabweichung des QDS zu untersuchen, führten wir eine erneute Berechnung mittels der zum Messzeitpunkt im Display des QDS angezeigten Werte und der herstellerseitig angegebenen Formel durch ($V_{ML_QDS_RECALC}CO_2$).

Wir verglichen die Werte von $V_{ML_QDS_RECALC}CO_2$ mit den Referenzwerten von $V_{ML_MEEP}CO_2$. Die graphische Darstellung findet sich als Punktdiagramm in **Abbildung 5a**. Die Bland-Altman-Darstellung (**Abbildung 5b**) zeigt engere LoA ($V_{ML_QDS_RECALC}CO_2 +141,02/-106,48$ ml/min) verglichen mit dem Methodenvergleich zwischen $V_{ML_QDS}CO_2$ und $V_{ML_MEEP}CO_2$ (Abbildung 4b, LoA +231,36/-121,40 ml/min), sowie eine kleinere mittlere Abweichung von 17,28 ml/min ($V_{ML_QDS}CO_2$ 54,98 ml/min).

Trotz der visuell weiterhin weit verteilten Datenpunkte zeigte sich der im Wilcoxon-Vorzeichen-Rang-Test vor Rekalkulation beobachtete signifikante Unterschied der Mediane ($p = 0,001$; $V_{ML_QDS}CO_2$ 167,00 ml/min [111,00/286,00], $V_{ML_MEEP}CO_2$ 127,27 ml/min

[102,48/190,21 ml/min]) in der Neuberechnung statistisch nicht mehr signifikant ($p = 0,264$; $V_{ML QDS RECALC CO_2}$ 140,70 ml/min [93,29/218,28,21 ml/min], $V_{ML MEEP CO_2}$ 127,27 ml/min [102,48/190,21 ml/min]).

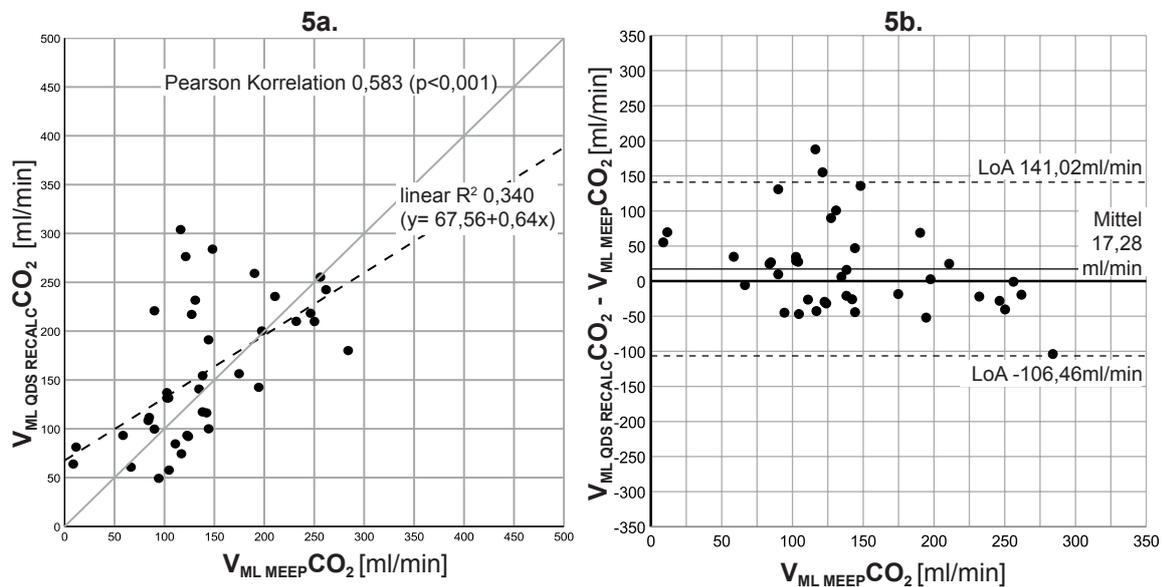


Abbildung 5: Rekalkulation der Kohlendioxidabgabe über die Membranlunge ($V_{ML CO_2}$), modifiziert nach Müller et al., 2022²²

Die Rekalkulation der QDS-Werte mit angezeigten Werten und der Herstellerformel ($V_{ML QDS RECALC CO_2}$) im Vergleich mit den MEEP-Messungen ($V_{ML MEEP CO_2}$), Punktdiagramm und Bland-Altman-Diagramm

3.4 Metabolismus

3.4.1 Energiestoffwechsel über die Membranlunge (EE_{ML})

Der über die ML via Sauerstoffaufnahme und Kohlendioxidabgabe dargestellte Anteil am Energiestoffwechsel (EE_{ML}) wurde sowohl mit den Werten des QDS ($EE_{ML QDS}$) als auch mit der Referenzmethode ($EE_{ML MEEP}$) berechnet (**Abbildung 6**). Es zeigte sich eine mittlere Unterschätzung von -153,89 kcal/d und weite LoA von +215,92 kcal/d und -523,69 kcal/d (**Abbildung 6b**).

Der Median von $EE_{ML\ MEEP}$ betrug 1003,03 kcal/d [798,48/1244,01 kcal/d] im Vergleich zum $EE_{ML\ QDS}$ Median von 778,35 kcal/d [546,38/1126,63 kcal/d]. Dieser Unterschied war statistisch signifikant (Wilcoxon-Vorzeichen-Rang-Test $p = <0,001$).

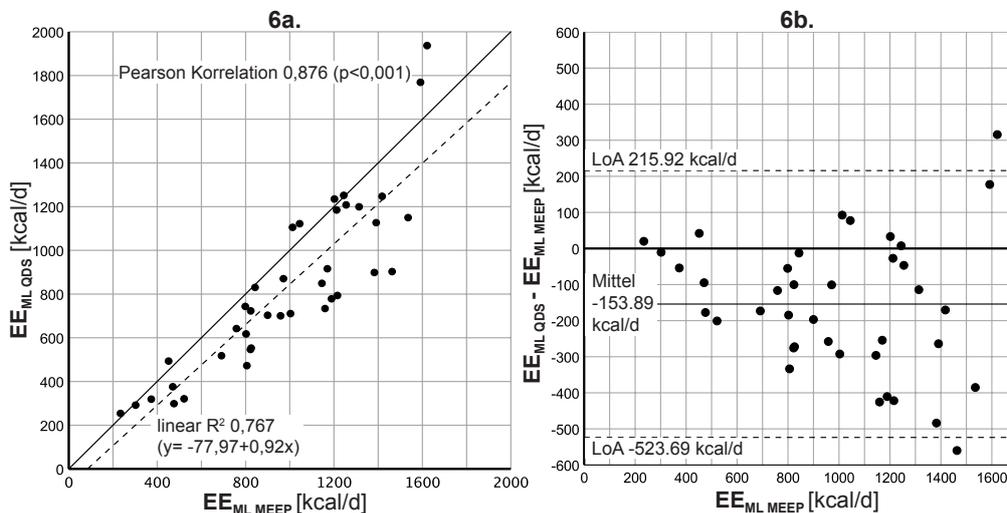


Abbildung 6: Energiestoffwechsel über die Membranlung (EE_{ML}), modifiziert nach Müller et al., 2022²²

Werte des QDS ($EE_{ML\ QDS}$) im Vergleich mit den MEEP-Messungen ($EE_{ML\ MEEP}$), Punktdiagramm und Bland-Altman-Diagramm

3.4.2 Respiratorischer Quotient der Membranlung (RQ_{ML})

Der über die Membranlung via Sauerstoffaufnahme und Kohlendioxidabgabe dargestellte Quotient des Energiestoffwechsels (RQ_{ML}) wurde sowohl für die Werte des QDS (RQ_{ML\ QDS}) als auch mit der Referenzmethode (RQ_{ML\ MEEP}) berechnet (**Abbildung 7**).

Es zeigte sich eine mittlere Überschätzung von 1,145 (LoA 2,604/-0,031, **Abbildung 7b**). Der Unterschied der Mediane von RQ_{ML\ MEEP} (1,04 [0,83/1,37]) und RQ_{ML\ QDS} (2,13 [1,64/2,58]) war hier ebenfalls statistisch signifikant (Wilcoxon-Vorzeichen-Rang-Test $p < 0,001$).

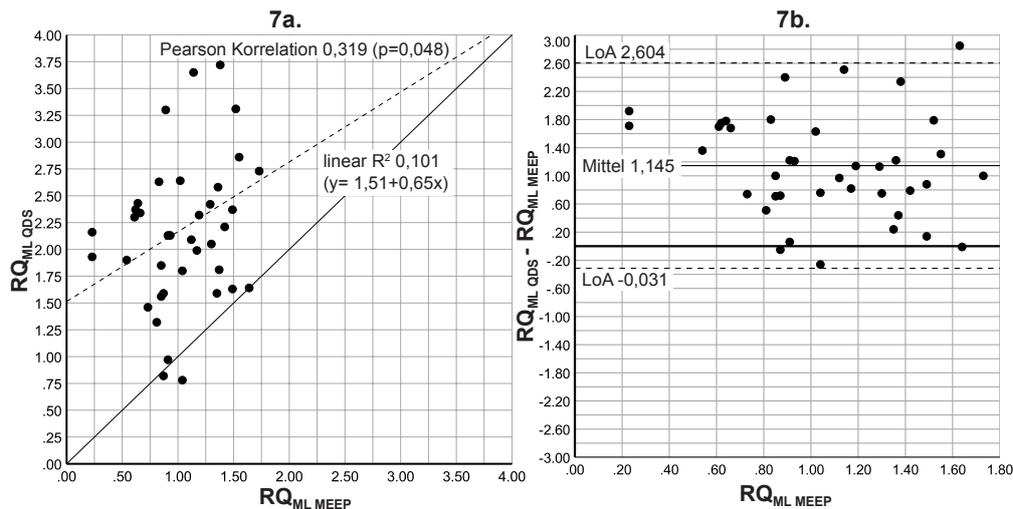


Abbildung 7: Respiratorischer Quotient der Membranlung (RQ_{ML}), modifiziert nach Müller et al., 2022²²

Berechnung mit QDS-Werten (RQ_{ML QDS}) im Vergleich mit MEEP (RQ_{ML MEEP}), Punktdiagramm und Bland-Altman-Diagramm

3.5 Vergleich der Referenzmethode mit weiteren Verfahren

3.5.1 Berechnung des Sauerstoffaustausches (V_{ML O₂}) über die Membranlung

Der Vergleich der MEEP-Berechnung (V_{ML MEEP O₂}; physiologisches Berechnungsmodell von Dash et al.)¹¹ mit der Kalkulation mittels Hüfnerscher Zahl und physikalischem Löslichkeitskoeffizienten (V_{ML HUEF+BUNS O₂}) ergab eine sehr gute Übereinstimmung (Pearson Korrelation ($r_s = 0,984$; $p < 0,001$)). Die graphische Darstellung findet sich im Supplement der Originalpublikation.

3.5.2 Berechnung des Kohlendioxidaustausches (V_{ML CO₂}) über die Membranlung

Der Vergleich der MEEP-Berechnung (V_{ML MEEP CO₂}) mit der Kalkulation nach dem Model von Douglas ergab eine gute Übereinstimmung (Pearson Korrelation ($r_s = 0,999$; $p < 0,001$)).²⁵ Die graphische Darstellung findet sich im Supplement der Originalpublikation.

4. Diskussion

4.1 Kurze Zusammenfassung der Ergebnisse

Die durch das Quantum Diagnostic System (QDS) im intensivmedizinischen Alltag erhobenen Werte zeigten klinisch und statistisch signifikante Abweichungen im Vergleich zur Referenzmethode.

Der Parameter Sauerstoffaufnahme über die Membranlungge ($V_{ML}O_2$) wurde durch das QDS im Mittel um $-42,61$ ml/min, entsprechend $31,81$ % im Vergleich zu Referenzmethode unterschätzt. Das Hinzufügen des gelösten Sauerstoffanteils zu den QDS-Werten führte zu einer Reduktion des mittleren Messfehlers auf lediglich $1,61$ ml/min. Der mit den Rohwerten des QDS beobachtete statistisch signifikante Unterschied der Mediane zur Referenz konnte nach Hinzufügen des gelösten Sauerstoffanteils nicht mehr beobachtet werden.

Die Messung der Kohlendioxidabgabe über die ML durch das QDS ($V_{ML\ QDS}CO_2$) ergab variable, große Messwertabweichungen (LoA $231,36/-121,40$ ml/min) mit einer mittleren Überschätzung von $54,98$ ml/min, entsprechend $39,27$ % im Vergleich zur Referenz. Nach Neuberechnung der QDS-Werte mit dessen selbst ausgegebenen Rohparametern konnte eine Verbesserung der Messgenauigkeit gezeigt werden (Mittlerer Fehler $17,28$ ml/min), suggestiv für einen internen Rechenfehler des Gerätes. Trotz dieser Korrektur verbleibt eine deutliche Messabweichung und weite LoA ($141,02/-106,46$ ml/min), deren mögliche Ursachen im Folgenden erörtert werden.

Die metabolischen Parameter EE_{ML} und RQ_{ML} zeigen als abgeleitete Parameter von $V_{ML\ QDS}CO_2$ und $V_{ML\ QDS}O_2$ ebenfalls statistisch signifikante Abweichungen der Mediane im Vergleich zu den Referenzwerten.

4.2 Interpretation der Ergebnisse und Erklärungsansätze der Messungenauigkeiten

4.2.1 Interpretation der Messung der Sauerstoffaufnahme ($V_{ML}O_2$) und der fehlende gelöste Sauerstoffanteil

Die Sauerstoffaufnahme über die ML wurde durch das QDS im Mittel um $-42,61$ ml/min unterschätzt (**Abbildung 2**). Bei einer mittleren Sauerstoffaufnahme von $134,07$ ml/min

in unserem Patientenkollektiv entspricht das einer Unterschätzung von 31,81 %. Mit Bezug auf potenzielle Anwendungsmöglichkeiten der $V_{ML}O_2$ Messwerte im Rahmen des ECMO-Weaning oder zur Überwachung der Membranfunktion interpretieren wir diese Messabweichung als klinisch relevant.

Die Betrachtung der Herstellerformel zur Berechnung des $V_{ML}O_2$ zeigte hier die Nichtberücksichtigung des physikalisch gelösten Sauerstoffs. Dieser wird bei der Berechnung des Sauerstoffgehaltes im Blut lediglich mit dem Faktor 0,00314 ml/dl/mmHg berücksichtigt und macht damit unter physiologischen Bedingungen weniger als ein Prozent des Sauerstoffgehalts aus. Auch in der aktuellen Literatur wird die Relevanz des gelösten Sauerstoffs an ECMO als gering bewertet und wenn berücksichtigt mit einem Anteil von maximal 7-10 % angegeben.^{6,33,34} Unsere Daten zeigen, dass die Diskrepanz zwischen den Messmethoden auf das Fehlen des gelösten Sauerstoffs in der Berechnung des QDS zurückzuführen ist und dieser ein Drittel des Gesamtsauerstofftransfers der ML ausmacht.

Eine Beispielrechnung mit den Werten aus unserer Studienkohorte veranschaulicht erneut die Relevanz des gelösten Sauerstoffs in einem VV ECMO Setting:

Physikalisch gelöster Sauerstoff

$p_{pre-ML}O_2$ 42,81 mmHg; $p_{post-ML}O_2$ 499,92 mmHg;

$\Delta p_{ML}O_2 = p_{post-ML}O_2 - p_{pre-ML}O_2 = 457$ mmHg

$V_{ML\ DISS}O_2$ ml/l = ($\Delta p_{ML}O_2$ mmHg x 0,00314 ml/dl/mmHg x 10) = 14,3498 ml/l

Hämoglobingebundener Sauerstoff berechnet mit Hüfner:

$S_{pre-ML}O_2$ 74,21 %, $S_{post-ML}O_2$ 99,92 %, Hb 8,42 g/dl

$\Delta S_{ML}O_2 = S_{post-ML}O_2 - S_{pre-ML}O_2 = 26$ %

$V_{ML\ HÜF}O_2$ ml/l = (Hb g/dl x 1,34 ml/g x $\Delta S_{ML}O_2$ /100 x 10) = 29,3353 ml/l

Die berechneten Werte können jeweils mit dem Minutenvolumen der ECMO multipliziert werden. Jedoch spielt dies für den prozentualen Anteil des gelösten Sauerstoffs keine Rolle. In dieser Beispielrechnung mit unseren realen Daten macht somit der hämoglobingebundene Sauerstoff 29,34 ml/L oder 67,15 % des gesamten Sauerstoffs aus und der physikalisch gelöste Sauerstoff 14,35 ml/l oder 32,85 %.

4.2.2 Interpretation der V_{MLCO_2} Messungen: Rechenfehler und methodische Messprobleme

Die Kohlendioxidabgabe über die ML wurde durch das QDS im Mittel um 54,98 ml/min unterschätzt und zeigt weiterhin sehr weite LoA (231,36/–121,41 ml/min). Ebenso wie die Messabweichung von V_{MLO_2} interpretieren wir diese Messabweichung als klinisch relevant (**Abbildung 4**).

Eine von uns mit den Rohdaten des QDS und entsprechend der Herstellerangaben durchgeführte Neuberechnung der Kohlendioxidabgabe ($V_{ML\ RECALC\ QDS\ CO_2}$) ergab eine um zwei Drittel geringere Messabweichung (**Abbildung 5**). Dies impliziert einen internen Rechenfehler des QDS, liefert jedoch keinen genauen Hinweis auf die Genese der ursprünglichen Messabweichung. Die auch nach Neuberechnung fortbestehende weite Streuung der Messwerte im Methodenvergleich (**Abbildung 5**, LoA 141,02/–106,46 ml/min) weist auf eine unzureichende Messgenauigkeit für klinische Anwendungen hin und legt eine multifaktorielle Beeinflussung nahe.

Potenzielle methodische Messprobleme einer gasseitigen V_{MLCO_2} Messung:

Die gasseitige Bestimmung des V_{MLCO_2} könnte durch technisch-methodische Messprobleme beeinflusst sein. Diese sind bisher weder in dieser Form zusammenhängend beschrieben noch wissenschaftlich untersucht.

Die Messung des $V_{ML\ QDS\ CO_2}$ durch das QDS besteht aus zwei Komponenten: Die am Hauptgasauslass der ML (expiratorisch) mit einem Infrarotspektrometer gemessene Kohlendioxidfraktion ($F_{eML\ QDS\ CO_2}$, %) und der vor dem Gaseinlass zur ML (inspiratorisch) gemessene Sweep-Gasfluss ($Q_{sweep\ iML}$, /min).

$$V_{ML\ QDS\ CO_2} \text{ (ml/min)} = Q_{sweep\ iML} * [(F_{eML\ QDS\ CO_2} / 100)]$$

Es erfolgt keine Messung des Gasvolumens nach dem Durchtritt durch die ML. Die Passage durch diese führt jedoch zu Veränderungen des Gasvolumens, welche dadurch nicht berücksichtigt werden:

1. *Volumenveränderungen abhängig vom Respiratorischen Quotienten:*

Je nach zugrunde liegender respiratorischer Störung des Patienten (Oxygenierungsstörung, Decarboxylierungsstörung oder kombiniertes respiratorisches Versagen) kommt es zu unterschiedlichen Verhältnissen an aufgenommenem Sauerstoff und abgegebenem Kohlendioxid über die ML. Das Verhältnis von Sauerstoffaufnahme und Kohlendioxidabgabe lässt sich auch als Respiratorischer Quotient beschreiben (RQ , $RQ_{ML} = V_{MLCO_2} / V_{MLO_2}$).

Im Extremfall könnte eine reine Decarboxylierungsstörung der Lunge dazu führen, dass es fast ausschließlich zu einer Kohlendioxidabgabe über die ML kommt. Dies würde zu einer Volumenexpansion des Sweep-Gases im Vergleich zum Volumen vor der ML führen. Ebenso sind Konstellationen denkbar, bei denen es zu keiner relevanten Volumenveränderung oder zu einer Volumenabnahme bei überwiegender Sauerstoffaufnahme kommt.

2. *Volumenzunahme durch Wasserdampfsättigung:*

Beim Durchtritt des Gases durch die Membran erfolgt die komplette Aufsättigung des zuvor trockenen Sweep-Gases mit Wasserdampf auf 47 mmHg bei 37°C.³⁵ Bei konstantem Druck führt hierbei der aufgenommene Wasserdampf zu einer Volumenexpansion.

3. *Volumenzunahme durch Temperaturzunahme:*

Das Sweep-Gas oder Sweep-Gasgemisch wird üblicherweise einem Hochdrucksystem (Gasflaschen oder zentrale Gasversorgungen) über einen Druckminderer entnommen. Hiernach hat das über die Membran geleitete Gas eine Temperatur maximal entsprechend der umgebenden Raumtemperatur, ggf. auch deutlich darunter. Beim Durchströmen der Membranlunge wird das Gas bis auf ca. 37 °C erwärmt.³⁵ Gemäß den physikalischen Gasgesetzen kommt es hierbei zu einer Volumenzunahme. Bei einer Erwärmung von 20 °C auf 37 °C entspricht das einer Volumenzunahme von 5,8 %.³⁶

Nicht berücksichtigte Volumenveränderungen bei einer gasseitigen Messmethode führen konsequent zu Fehlberechnungen des V_{MLCO_2} .

4.3 Einbettung der Ergebnisse in den bisherigen Forschungsstand

4.3.1 Aktueller wissenschaftlicher Kontext zu Gasmessverfahren und Geräten an ECMO

Verschiedene Monitoringsysteme und Ansätze für die Messung des quantitativen Gasaustausches an ECMO wurden entwickelt und wissenschaftlich untersucht.

Ausgehend von der Idee einer Kalorienverbrauchsbestimmung an ECMO publizierten de Waele et. al. 2015 das Konzept der gaseitigen Messung mittels indirekter Kalorimetrie und zeigten 2019 hierzu erste Daten.^{8,37} Ein weiterer Ansatzpunkt ist die Massenspektrometrie der ECMO Gase und wurde ebenfalls 2015 publiziert.³⁸ Beide Methoden fanden jedoch bisher keine weitere Umsetzung und sind nicht in kommerziell erhältlichen Geräten angewandt.

Unsere Arbeitsgruppe publizierte 2018 die rein blutseitige, jedoch nicht kontinuierliche MEEP-Methode, mit Blutgasanalysen und dem physiologischen Berechnungsmodell von Dash zur Bestimmung der Gasvolumina.¹⁰ Die Methode wurde in der Folge von Ewing et. al. auch für pädiatrische ECMO-Patienten publiziert und fand Erwähnung in Nationalen Leitlinien.^{39,40} Der initiale Fokus der Publikation unserer MEEP Methode lag auf der Bestimmung des Kalorienumsatzes als Produkt von $V_{ML}O_2$ und $V_{ML}CO_2$, jedoch sind die ermittelten Werte auch für weiterführende Berechnungen des quantitativen Gasaustausches an ECMO verwendbar.

Stand 2022 werden mehrere Monitoring Systeme mit unterschiedlichen Messmethoden kommerziell vertrieben. Das CDI® 500 bzw. dessen Nachfolger das CDI® 550 (Terumo Corporation, Japan) und das LivaNova B-Capta (LivaNova PLC, England) verfolgen einen rein blutseitigen Ansatz mit integrierten Messsensoren. Ein kombinierter Ansatz aus blutseitiger und gaseitiger Messung wird aktuell von der Firma Eurosets s.r.l, Italien mit dem Landing Monitor (bei Studienbeginn 2020 nicht verfügbar) und dem hier besprochenen Quantum Diagnostics System (Spectrum Medical, England) verfolgt.

Die Arbeitsgruppe um Reagor et al. publizierte 2021 einen Vergleich des Quantum Diagnostics System und des CDI® 500 mit BGA Werten.⁴¹ Untersucht wurden dabei Werte für Hämoglobin und venöse Sauerstoffsättigung (S_vO_2) und die Autoren schlussfolgerten „95 % Limit of Agreement was too large for either the CDI 500 or Quantum hemoglobin and S_vO_2 values to be substituted for ABL90 values“. Hier unterscheidet sich jedoch unsere Studie, da wir fokussiert quantitative Gasaustauschparameter ($V_{ML}CO_2$, $V_{ML}O_2$) untersuchten und keine Einzelwerte.

Im Jahr 2022 publizierten van Hoeven et al. einen Vergleich von LivaNova B-Capta, CDI® 500, Spectrum Medical M4 (technologischer Vorgänger des QDS) und Blutgasanalysen.⁴² Auch hier wurde nicht der quantitative Gasaustausch betrachtet sondern Einzelwerte (Hb, S_vO_2 , P_aO_2). Die erwartete Messgenauigkeit wurde in großen Teilen ausschließlich durch das LivaNova B-Capta erreicht.

Weitere Studien, welche den quantitativen Gasaustausch an ECMO mit marktreifen Geräten analysieren sind ausschließlich bisher im in vitro Setting publiziert.

4.4 Stärken und Schwächen der Studie

4.4.1 Stärken der Studie

Die vorliegende Studie untersucht die Anwendung des QDS im intensivmedizinischen Routinesetting. Damit ist die Studie anwendernah und die Ergebnisse sind direkt auf einen klinischen Einsatz übertragbar. Die Analyse der potenziellen Fehlerquellen geht weit über eine reine statistische und klinische Bewertung der Messgenauigkeit hinaus und zeigt zudem detaillierte Überlegungen zu Rechenfehlern und messmethodischen Problemen.

4.4.2 Schwächen der Studie

Die Studie vergleicht lediglich einzelne Messpunkte. Dies schränkt die Beurteilbarkeit der Ergebnisse dahingehend ein, dass kein Verlauf der Messgenauigkeit abgebildet werden kann. Somit kann auch keine Aussage über die Eignung der QDS Werte als Trendparameter unabhängig von der absoluten Messabweichung getroffen werden. Weiterhin können die Aussagen der Studie nicht in Relation zu dem Gesamtgasaustausch gesetzt werden, da keine parallele Messung der Gasaustauschparameter der Lunge (via indirekte Kalorimetrie) durchgeführt wurde.

4.5 Implikationen für Praxis und/oder zukünftige Forschung

4.5.1 Untersuchung der Relevanz des gelöst transportierten Sauerstoffs ($V_{ML} O_2 \text{ DISSOLV}$) für die ECMO-Therapie:

Weitere Studien sind notwendig um den Anteil an gelöst transportierten Sauerstoff ($V_{ML} O_2 \text{ DISSOLV}$), in dieser Studie mit 32 % beschreiben, am Sauerstofftransport über die ML systematisch zu untersuchen. Insbesondere ist nach aktuellem Forschungsstand weder der Anteil noch der Einfluss dieses extrakorporal aufgenommenen gelösten Sauerstoffs auf den Gesamtsauerstoffmetabolismus hinreichend beschrieben

4.5.1 Klinische Anwendung des QDS

Die hier in der klinischen Anwendung beobachteten Messfehler müssen für den weiteren Einsatz des QDS berücksichtigt werden. Insbesondere für Therapieentscheidungen ist die hier gezeigte Genauigkeit unzureichend.

4.5.3 Longitudinale Untersuchungen des QDS und ähnlicher Geräte

Die in dieser Studie dargestellte erhebliche Messungengenauigkeit des QDS bei der Berechnung der Gasaustauschparameter $V_{ML}O_2$ und $V_{ML}CO_2$ leitet sich aus dem Vergleich einzelner Messpunkte ab und lässt damit keinen Rückschluss auf eine mögliche Anwendung im Hinblick auf eine Trendentwicklung zu. Um zu untersuchen, ob die erhobenen Parameter bei konstanter Messungengenauigkeit dennoch klinisch relevante Informationen wie zum Beispiel die Entwicklung eines Membranversagens abbilden könnten, bedarf es weiterführender Studien, welche diese Frage methodisch aufgreifen.

4.5.4 Technologische Weiterentwicklung der bestehenden Messgeräte und wissenschaftliche Evaluation:

Die hier angewandte Messtechnik der Infrarotspektrometrie des Blutstromes zur Ermittlung von $V_{ML}O_2$ bietet keine Möglichkeit den Sauerstoffpartialdruck im Blut zu bestimmen,

welcher notwendig ist, um den Anteil des gelösten Sauerstoffs zu berechnen. Durch einen Methodenwechsel (z.B. invasive Messung im Blutstrom oder gaseitige Bestimmung) oder die Kombination mit regelmäßig erhobenen BGA Werten könnte hier eine Verbesserung der Genauigkeit erzielt werden.

Weiterhin zeigt die gaseitige Messung die ausgeführten potenziellen Probleme, deren Rolle noch nicht im Detail untersucht ist. Eine systematische Untersuchung und die Berücksichtigung dieser methodenimmanenten Probleme ist essenziell, um bei der Entwicklung zukünftiger Messsysteme die Messgenauigkeit zu erhöhen.

5. Schlussfolgerungen

Die vorliegende Untersuchung des Quantum Diagnostics System (QDS) von Spectrum Medical reiht sich in den größeren Kontext ein – eine Steuerung und Kontrolle der ECMO-Therapie, nicht nur über die Regulation von Blutfluss und Gasfluss, sondern über in Echtzeit gemessene quantitative Sauerstoffaufnahme- und Kohlendioxidabgabe.

Dieser mögliche Technologiesprung und die vielen bisher nur teilweise beschriebenen Verbesserungen der Therapie sind jedoch erst möglich, wenn die Sensorik hierfür verlässliche Daten liefert.

Diese Arbeit zeigt einerseits für das QDS eine klinisch nicht akzeptable Messungengenauigkeit und analysiert andererseits die verwendete Messmethodik auf bisher noch nicht beschriebene generelle Messprobleme.

Die Relevanz des physikalisch gelösten Sauerstoffs für den extrakorporalen Sauerstofftransfer wird in der wissenschaftlichen Literatur unterschätzt. Passend dazu findet der gelöste Sauerstoffanteil keine Beachtung in der Berechnungsformel des QDS. Unsere Berechnungen zeigen jedoch, dass für eine ausreichende Messgenauigkeit der gelöste Sauerstoffanteil sowohl klinisch als auch statistisch signifikant ist. Unabhängig von der Berechnungsformel bietet jedoch die im QDS und ähnlichen Produkten eingesetzte Technologie der Infrarotspektrometrie des Blutstromes keine Möglichkeit den im Blut gelösten Sauerstoff zu bestimmen und wirft so die Frage nach anderen technologischen Lösungsansätzen auf.

Die Messung der Kohlendioxidfraktion erfolgt beim QDS und anderen Geräten in der Abluft der Membranlung und wird mit dem eingeleiteten Gasvolumen vor der Membranlung verrechnet. Unerwarteter Weise zeigte sich hier eine Messungengenauigkeit, welche durch die Rekalkulation der internen Geräteberechnung reduziert werden konnte. Technische, physiologische und physikalische Überlegungen zur Ursächlichkeit der ermittelten Messungengenauigkeit wurden im Rahmen dieser Studie erstmalig zusammenhängend beschrieben. Dabei wird deutlich, dass durch den technischen Aufbau von Monitoring Systemen wie dem QDS, Veränderungen des Gasvolumens, welche einer multifaktoriellen Beeinflussung unterliegen, nicht berücksichtigt werden können und die Berechnung der Kohlendioxidabgabe konsekutiv fehlerhaft sein kann ist.

Zusammenfassend zeigt sich, dass mit der aktuell verfügbaren Technologie eine zielgerichtete und präemptive Steuerung der VV ECMO Therapie nicht möglich und weitere

Forschung zur Entwicklung einer zuverlässigen Sensorik und Berechnungsmethodik erforderlich ist.

Literaturverzeichnis

1. Gibbon JH. Application of a mechanical heart and lung apparatus to cardiac surgery. *Minn Med.* 1954;37(3):171-185; passim.
2. Hill JD, O'Brien TG, Murray JJ, Dontigny L, Bramson ML, Osborn JJ, Gerbode F. 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):629-634. doi:10.1056/NEJM197203232861204
3. Conrad SA, Broman LM, Taccone FS, Lorusso R, Malfertheiner MV, Pappalardo F, Di Nardo M, Belliato M, Grazioli L, Barbaro RP, McMullan DM, Pellegrino V, Brodie D, Bembea MM, Fan E, Mendonca M, Diaz R, Bartlett RH. The Extracorporeal Life Support Organization Maastricht Treaty for Nomenclature in Extracorporeal Life Support. A Position Paper of the Extracorporeal Life Support Organization. *Am J Respir Crit Care Med.* 2018;198(4):447-451. doi:10.1164/rccm.201710-2130CP
4. ELSO International Summary of Statistics | ECMO | ECLS. Accessed February 7, 2022. <https://www.else.org/Registry/InternationalSummaryandReports/InternationalSummary.aspx>
5. Deutsche Gesellschaft für Thorax-, Herz- und Gefäßchirurgie e.V. (DGTHG). S3-Leitlinie 011/021: Einsatz der extrakorporalen Zirkulation (ECLS / ECMO) bei Herz- und Kreislaufversagen. Published online August 20, 2020. Accessed September 16, 2022. <https://www.awmf.org/leitlinien/detail/II/011-021.html>
6. Bartlett RH. Physiology of Gas Exchange During ECMO for Respiratory Failure. *J Intensive Care Med.* 2017;32(4):243-248. doi:10.1177/0885066616641383
7. Zakhary B, Vercaemst L, Mason P, Antonini MV, Lorusso R, Brodie D. How I approach membrane lung dysfunction in patients receiving ECMO. *Crit Care.* 2020;24(1):671, s13054-020-03388-2. doi:10.1186/s13054-020-03388-2
8. De Waele E, Jonckheer J, Pen JJ, Demol J, Staessens K, Puis L, La Meir M, Honoré PM, L. N. G. Malbrain M, Spapen HD. Energy expenditure of patients on ECMO: A prospective pilot study. *Acta Anaesthesiol Scand.* 2019;63(3):360-364. doi:10.1111/aas.13287
9. Fried DW, Leo JJ, Mattioni GJ, Mohamed H, Rector RP, Weber F, Zombolas TL. CDI Blood Parameter Monitoring System 500--a new tool for the clinical perfusionist. *J Extra Corpor Technol.* 2000;32(1):25-30.
10. Wollersheim T, Frank S, Müller MC, Skrypnikov V, Carbon NM, Pickerodt PA, Spies C, Mai K, Spranger J, Weber-Carstens S. Measuring Energy Expenditure in extracorporeal lung support Patients (MEEP) - Protocol, feasibility and pilot trial. *Clin Nutr Edinb Scotl.* Published online January 16, 2017. doi:10.1016/j.clnu.2017.01.001
11. Dash RK, Bassingthwaite JB. Erratum to: Blood HbO₂ and HbCO₂ Dissociation Curves at Varied O₂, CO₂, pH, 2,3-DPG and Temperature Levels. *Ann Biomed Eng.* 2010;38(4):1683-1701. doi:10.1007/s10439-010-9948-y
12. Belliato M, Degani A, Buffa A, Sciutti F, Pagani M, Pellegrini C, Iotti GA. A brief clinical case of monitoring of oxygenator performance and patient-machine interdependency during prolonged veno-venous extracorporeal membrane oxygenation. *J Clin Monit Comput.* 2017;31(5):1027-1033. doi:10.1007/s10877-016-9927-4

13. Bachmann KF, Haenggi M, Jakob SM, Takala J, Gattinoni L, Berger D. Gas exchange calculation may estimate changes in pulmonary blood flow during veno-arterial extracorporeal membrane oxygenation in a porcine model. *Am J Physiol-Lung Cell Mol Physiol*. 2020;318(6):L1211-L1221. doi:10.1152/ajplung.00167.2019
14. Kumpf O, Braun JP, Brinkmann A, Bause H, Bellgardt M, Bloos F, Dubb R, Greim C, Kaltwasser A, Marx G, Riessen R, Spies C, Weimann J, Wöbker G, Muhl E, Waydhas C. Quality indicators in intensive care medicine for Germany – third edition 2017. *GMS Ger Med Sci*. 2017;15:Doc10. doi:10.3205/000251
15. Singer P, Blaser AR, Berger MM, Alhazzani W, Calder PC, Casaer MP, Hiesmayr M, Mayer K, Montejo JC, Pichard C, Preiser JC, van Zanten ARH, Oczkowski S, Szczeklik W, Bischoff SC. ESPEN guideline on clinical nutrition in the intensive care unit. *Clin Nutr*. 2019;38(1):48-79. doi:10.1016/j.clnu.2018.08.037
16. Epis F, Belliato M. Oxygenator performance and artificial-native lung interaction. *J Thorac Dis*. 2018;10(S5):S596-S605. doi:10.21037/jtd.2017.10.05
17. Conway RG, Berk ZB, Zhang J, Li T, Tran D, Wu ZJ, Griffith BP. Evaluation of an autoregulatory ECMO system for total respiratory support in an acute ovine model. *Artif Organs*. 2020;44(5):478-487. doi:10.1111/aor.13618
18. The ARDS Definition Task Force*. Acute respiratory distress syndrome: The berlin definition. *JAMA*. 2012;307(23):2526-2533. doi:10.1001/jama.2012.5669
19. Spies C, Kastrup M, Kerner T, Melzer-Gartzke C, Zielke H. *SOPs in Intensivmedizin und Notfallmedizin: Alle relevanten Standards und Techniken für die Klinik*. 1. Aufl. Georg Thieme Verlag KG; 2013.
20. Bundes-ärzte-kammer. Neufassung der Richtlinie der Bundesärzte-kammer zur Qualitätssicherung laboratoriumsmedizinischer Untersuchungen – Rili-BÄK. *Dtsch Arztebl Int*. 2019;(51-52):A-2422. doi:10.3238/arztebl.2019.rili_baek_QS_Labor20192312
21. *Quantum Dianostics Module User Manual*. SUM-30010031_v4a. Spectrum Medical Quantum Perfusion; 2019.
22. Müller MC, Wilke SK, Dobbermann A, Carbon NM, Lammel S, Russ M, Weber-Carstens S, Wollersheim T. Quantitative Gas Exchange in Extracorporeal Membrane Oxygenation-A New Device: Accuracy, Approach-based Difficulties, and Caloric Targeting. *ASAIO J*. Published online February 1, 2022. doi:10.1097/MAT.0000000000001662
23. Andrew Lumb. *Nunn's Applied Respiratory Physiology*. 8th ed. Elsevier Health Sciences; 2016. p.144
24. Pape HC, Kurtz A, Silbernagl S. *Physiologie*. 9th edition. Thieme; 2019.
25. Douglas AR, Jones NL, Reed JW. Calculation of whole blood CO₂ content. *J Appl Physiol*. 1988;65(1):473-477. doi:10.1152/jappl.1988.65.1.473
26. Broman LM, Taccone FS, Lorusso R, Malfertheiner MV, Pappalardo F, Di Nardo M, Belliato M, Bembea MM, Barbaro RP, Diaz R, Grazioli L, Pellegrino V, Mendonca MH, Brodie D, Fan E, Bartlett RH, McMullan MM, Conrad SA. The ELSO Maastricht Treaty for ECLS Nomenclature: abbreviations for cannulation configuration in extracorporeal life support - a position paper of the Extracorporeal Life Support Organization. *Crit Care*. 2019;23(1):36. doi:10.1186/s13054-019-2334-8

27. Owens EO. Endogenous carbon monoxide production in disease. *Clin Biochem.* 2010;43(15):1183-1188. doi:10.1016/j.clinbiochem.2010.07.011
28. Kinoshita H, Türkan H, Vucinic S, Naqvi S, Bedair R, Rezaee R, Tsatsakis A. Carbon monoxide poisoning. *Toxicol Rep.* 2020;7:169-173. doi:10.1016/j.toxrep.2020.01.005
29. Hampson NB. Pulse Oximetry in Severe Carbon Monoxide Poisoning. *Chest.* 1998;114(4):1036-1041. doi:10.1378/chest.114.4.1036
30. Nisar S, Gibson CD, Sokolovic M, Shah NS. Pulse Oximetry Is Unreliable in Patients on Venovenous Extracorporeal Membrane Oxygenation Caused by Unrecognized Carboxyhemoglobinemia. *ASAIO J.* 2020;66(10):1105-1109. doi:10.1097/MAT.0000000000001144
31. Weir J de V. New methods for calculating metabolic rate with special reference to protein metabolism. *J Physiol.* 1949;109(1-2):1-9.
32. Altman DG, Bland JM. Measurement in Medicine: The Analysis of Method Comparison Studies. *J R Stat Soc Ser Stat.* 1983;32(3):307-317. doi:10.2307/2987937
33. Caspari S, Schwärzel LS, Jungmann AM, Schmoll N, Seiler F, Muellenbach RM, Krawczyk M, Dinh QT, Bals R, Lepper PM, Omlor AJ. A Novel Mock Circuit to Test Full-Flow Extracorporeal Membrane Oxygenation. *Membranes.* 2022;12(5):493. doi:10.3390/membranes12050493
34. Lim H. The physiology of extracorporeal membrane oxygenation: The Fick principle. *Perfusion.* Published online December 27, 2021:02676591211055971. doi:10.1177/02676591211055971
35. Gómez Bardón R, Dubini G, Pennati G. A Computational Model of Heat Loss and Water Condensation on the Gas-Side of Blood Oxygenators. *Artif Organs.* 2018;42(11):E380-E390. doi:10.1111/aor.13277
36. Ideal Gas Law. Accessed September 10, 2020. <http://hyperphysics.phy-astr.gsu.edu/hbase/Kinetic/idegasc.html#c1>
37. De Waele E, van Zwam K, Mattens S, Staessens K, Diltoer M, Honoré PM, Czaplá J, Nijs J, La Meir M, Huyghens L, Spapen H. Measuring resting energy expenditure during extracorporeal membrane oxygenation: preliminary clinical experience with a proposed theoretical model. *Acta Anaesthesiol Scand.* 2015;59(10):1296-1302. doi:10.1111/aas.12564
38. Li X, Yu X, Cheypesh A, Li J. Non-invasive Measurements of Energy Expenditure and Respiratory Quotient by Respiratory Mass Spectrometry in Children on Extracorporeal Membrane Oxygenation-A Pilot Study. *Artif Organs.* 2015;39(9):815-819. doi:10.1111/aor.12465
39. Ewing LJ, Domico MB, Ramirez R, Starr JP, Lam DR, Mink RB. Measuring the Resting Energy Expenditure in Children on Extracorporeal Membrane Oxygenation: A Prospective Pilot Study. *ASAIO J.* Published online 2022:10.1097/MAT.0000000000001714. doi:10.1097/MAT.0000000000001714
40. Elke G, Hartl WH, Kreymann KG, Adolph M, Felbinger TW, Graf T, Heer G de, Heller AR, Kampa U, Mayer K, Muhl E, Niemann B, Rümelin A, Steiner S, Stoppe C, Weimann A, Bischoff SC. DGEM-Leitlinie: „Klinische Ernährung in der Intensivmedizin“. *Aktuelle Ernährungsmedizin.* 2018;43(5):341-408. doi:10.1055/a-0713-8179

41. Reagor JA, Gao Z, Tweddell JS. Spectrum Medical Quantum or Terumo CDI 500: Which Device Measures Hemoglobin and Oxygen Saturation Most Accurately When Compared to a Benchtop Blood Analyzer? *J Extra Corpor Technol.* 2021;53(3):181-185. doi:10.1182/ject-2100003
42. van Hoeven M, Overdeest E, Curvers J, van Heugten H. A comparison of continuous blood gas monitors during cardiopulmonary bypass LivaNova B-Capta, Terumo CDI 500, spectrum medical M4. *Perfusion.* Published online March 13, 2022:02676591221080524. doi:10.1177/02676591221080524

Eidesstattliche Versicherung

„Ich, Michael Christian Müller, versichere an Eides statt durch meine eigenhändige Unterschrift, dass ich die vorgelegte Dissertation mit dem Thema: „Bestimmung des Gasaustausches während extrakorporalen Lungenersatzverfahren - Methode, Technik, Schwierigkeiten und klinische Relevanz“ (engl. Titel: „Gas Exchange Measurements on Extracorporeal Membrane Oxygenation - Method, Technique, Difficulties and Clinical Relevance“) selbstständig und ohne nicht offengelegte Hilfe Dritter verfasst und keine anderen als die angegebenen Quellen und Hilfsmittel genutzt habe.

Alle Stellen, die wörtlich oder dem Sinne nach auf Publikationen oder Vorträgen anderer Autoren/innen beruhen, sind als solche in korrekter Zitierung kenntlich gemacht. Die Abschnitte zu Methodik (insbesondere praktische Arbeiten, Laborbestimmungen, statistische Aufarbeitung) und Resultaten (insbesondere Abbildungen, Graphiken und Tabellen) werden von mir verantwortet.

Ich versichere ferner, dass ich die in Zusammenarbeit mit anderen Personen generierten Daten, Datenauswertungen und Schlussfolgerungen korrekt gekennzeichnet und meinen eigenen Beitrag sowie die Beiträge anderer Personen korrekt kenntlich gemacht habe (siehe Anteilserklärung). Texte oder Textteile, die gemeinsam mit anderen erstellt oder verwendet wurden, habe ich korrekt kenntlich gemacht.

Meine Anteile an etwaigen Publikationen zu dieser Dissertation entsprechen denen, die in der untenstehenden gemeinsamen Erklärung mit dem/der Erstbetreuer/in, angegeben sind. Für sämtliche im Rahmen der Dissertation entstandenen Publikationen wurden die Richtlinien des ICMJE (International Committee of Medical Journal Editors; www.icmje.org) zur Autorenschaft eingehalten. Ich erkläre ferner, dass ich mich zur Einhaltung der Satzung der Charité – Universitätsmedizin Berlin zur Sicherung Guter Wissenschaftlicher Praxis verpflichte.

Weiterhin versichere ich, dass ich diese Dissertation weder in gleicher noch in ähnlicher Form bereits an einer anderen Fakultät eingereicht habe.

Die Bedeutung dieser eidesstattlichen Versicherung und die strafrechtlichen Folgen einer unwahren eidesstattlichen Versicherung (§§156, 161 des Strafgesetzbuches) sind mir bekannt und bewusst.“

Datum

Unterschrift

Anteilserklärung an den erfolgten Publikationen

Michael C. Müller hatte folgenden Anteil an folgenden Publikationen:

Publikation 1: **Müller MC**, Wilke SK, Dobbermann A, Carbon NM, Lammel S, Russ M, Weber-Carstens S, Wollersheim T. Quantitative Gas Exchange in Extracorporeal Membrane Oxygenation-A New Device: Accuracy, Approach-based Difficulties, and Caloric Targeting. *ASAIO Journal*. Published online February 1, 2022. doi:

- Konzeption, Planung und Umsetzung des Forschungsvorhabens mit Ausarbeitung der wissenschaftlichen Fragestellungen in Zusammenarbeit mit PD Dr. med. Tobias Wollersheim
- Literaturrecherche zur Einordnung der wissenschaftlichen Fragestellungen in Bezug auf den aktuellen Forschungsstand
- Screening der potenziellen Studienpatienten und Studieneinschluss
- Studiendatenerhebung in Zusammenarbeit Sarah K. Wilke, Andrej Dobbermann B.Sc. und Stella Lammel
- Statistische Auswertung der Daten, auch mit statistischer Beratung durch Dr. rer. hum. biol. Jochen Kruppa nach Vorarbeiten durch Sarah K. Wilke und Stella Lammel
- Kritische Analyse und Interpretation der Ergebnisse und ihren Limitationen in Zusammenarbeit mit allen Co-Autoren
- Anfertigung des Rohmanuskripts inklusive aller Tabellen und Graphiken. Ausarbeitung und Einarbeitung aller Kommentare der Co-Autoren unter Mithilfe von Sarah K. Wilke
- Einreichen des Manuskriptes, Bearbeitung und Umsetzung einer Major-Revision und einer Minor-Revision in Zusammenarbeit mit Sarah K. Wilke und PD Dr. med. Tobias Wollersheim

Unterschrift, Datum und Stempel des/der erstbetreuenden Hochschullehrers/in

Unterschrift des Doktoranden/der Doktorandin

Druckexemplar der Publikation

Müller MC, Wilke SK, Dobbermann A, Carbon NM, Lammel S, Russ M, Weber-Carstens S, Wollersheim T. Quantitative Gas Exchange in Extracorporeal Membrane Oxygenation-A New Device: Accuracy, Approach-based Difficulties, and Caloric Targeting. *ASAIO Journal*. Published online February 1, 2022.

doi:[10.1097/MAT.0000000000001662](https://doi.org/10.1097/MAT.0000000000001662)

Diese Originalarbeit darf aus Gründen der Urheberrechte hier nicht elektronisch veröffentlicht werden

Diese Originalarbeit darf aus Gründen der Urheberrechte hier nicht elektronisch veröffentlicht werden

Diese Originalarbeit darf aus Gründen der Urheberrechte hier nicht elektronisch veröffentlicht werden

Diese Originalarbeit darf aus Gründen der Urheberrechte hier nicht elektronisch veröffentlicht werden

Diese Originalarbeit darf aus Gründen der Urheberrechte hier nicht elektronisch veröffentlicht werden

Diese Originalarbeit darf aus Gründen der Urheberrechte hier nicht elektronisch veröffentlicht werden

Diese Originalarbeit darf aus Gründen der Urheberrechte hier nicht elektronisch veröffentlicht werden

Diese Originalarbeit darf aus Gründen der Urheberrechte hier nicht elektronisch veröffentlicht werden

Diese Originalarbeit darf aus Gründen der Urheberrechte hier nicht elektronisch veröffentlicht werden

Diese Originalarbeit darf aus Gründen der Urheberrechte hier nicht elektronisch veröffentlicht werden

Diese Originalarbeit darf aus Gründen der Urheberrechte hier nicht elektronisch veröffentlicht werden

Diese Originalarbeit darf aus Gründen der Urheberrechte hier nicht elektronisch veröffentlicht werden

Diese Originalarbeit darf aus Gründen der Urheberrechte hier nicht elektronisch veröffentlicht werden

Diese Originalarbeit darf aus Gründen der Urheberrechte hier nicht elektronisch veröffentlicht werden

Lebenslauf

Mein Lebenslauf wird aus datenschutzrechtlichen Gründen in der elektronischen Version meiner Arbeit nicht veröffentlicht

Komplette Publikationsliste

Peer-Reviewed Journals:

Müller MC, Wilke SK, Dobbermann A, Carbon NM, Lammel S, Russ M, Weber-Carstens S, Wollersheim T. Quantitative Gas Exchange in Extracorporeal Membrane Oxygenation-A New Device: Accuracy, Approach-based Difficulties, and Caloric Targeting. *ASAIO Journal*. Published online February 1, 2022.

doi:[10.1097/MAT.0000000000001662](https://doi.org/10.1097/MAT.0000000000001662)

Engelhardt LJ, Balzer F, **Müller MC**, Grunow JJ, Spies CD, Christopher KB, Weber-Carstens S, Wollersheim T. Association between potassium concentrations, variability and supplementation, and in-hospital mortality in ICU patients: a retrospective analysis. *Annals of Intensive Care*. 2019;9(1):100. doi:[10.1186/s13613-019-0573-0](https://doi.org/10.1186/s13613-019-0573-0)

Wollersheim T, Frank S, **Müller MC**, Skrypnikov V, Carbon NM, Pickerodt PA, Spies C, Mai K, Spranger J, Weber-Carstens S. Measuring Energy Expenditure in extracorporeal lung support Patients (MEEP) – Protocol, feasibility and pilot trial. *Clinical Nutrition*. 2018;37(1):301-307. doi:[10.1016/j.clnu.2017.01.001](https://doi.org/10.1016/j.clnu.2017.01.001)

Fachliteratur:

Wollersheim T, **Müller MC**, Weber-Carstens S. ECMO Patients. In: Berger MM, ed. *Critical Care Nutrition Therapy for Non-Nutritionists*. Springer International Publishing; 2018:29-39. doi:[10.1007/978-3-319-58652-6_3](https://doi.org/10.1007/978-3-319-58652-6_3)

Menk M, **Müller MC**, Weber-Carstens S. ARDS: Ätiologie, Pathophysiologie, Definition(en) und Outcome - was hat sich geändert? In: Kluge S, Markewitz A, Schwab S, Putensen C, Quintel M, Sybrecht GW, eds. *DIVI Jahrbuch 2017/2018: Fortbildung und Wissenschaft in der interdisziplinären Intensivmedizin und Notfallmedizin*. MWV Medizinisch Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft; 2017:307-317

Danksagung

Ich bedanke mich bei Frau Univ. Prof. Dr. med. Claudia Spies für die Infrastruktur in Ihrer Klinik, welche die Entstehung dieser Arbeit erst ermöglicht hat.

Danken möchte ich allen Mitautoren der dieser Arbeit zugrundeliegenden Originalpublikation, insbesondere Andrej Dobbermann, Niklas Carbon und Martin Ruß. Ohne ihr Engagement, Motivation und ihre Freude am wissenschaftlichen Arbeiten wäre diese Arbeit niemals in dieser Form möglich gewesen.

Mein besonderer Dank geht an Herrn Prof. Dr. med. Steffen Weber-Carstens und Herrn PD Dr. med. Tobias Wollersheim, die mich als Arbeitsgruppenleiter und Mentoren in meiner Arbeit gefordert und gefördert haben. Sie haben mich an die wissenschaftliche Arbeit herangeführt, mich durch ihre Art Wissenschaftler zu sein inspiriert und mich zu jeder Zeit im Großen und im Kleinen unterstützt.

Danken möchte ich auch dem herausragenden gesamten interdisziplinären Team der Station 8i, welches meine wissenschaftliche Arbeit in jeder Form trotz der Anstrengungen des klinischen Alltags unterstützt hat.

Frau Sarah Wilke möchte ich für die Unterstützung im Privaten und die gemeinsame Forschung im Beruflichen von Herzen danken. Mein Dank gilt auch Frau Dr. Charlotte Samwer für die Unterstützung mit Freundschaft und Korrekturen.

Meinen Eltern gilt mein tiefster Dank für die vorbehaltlose Unterstützung meines Lebensweges und meiner beruflichen Ambitionen.

Michael Christian Müller