

Aus der Klinik für Anästhesiologie mit Schwerpunkt  
operative Intensivmedizin  
der Medizinischen Fakultät Charité – Universitätsmedizin Berlin

DISSERTATION

**Komplikationen und Effekte der Bauchlagerung während  
pumpengetriebener extrakorporaler Membranoxygenierung  
(ECMO)  
bei Patienten mit schwerem ARDS**

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

vorgelegt der Medizinischen Fakultät  
Charité – Universitätsmedizin Berlin

von

Anna Valesca Kipping

aus Berlin

Datum der Promotion: 30.05.2015

---

# Inhaltsverzeichnis

Abkürzungsverzeichnis .....	5
Abstrakt .....	7
Abstract .....	8
1 Einleitung .....	9
1.1. Pathophysiologie des akuten Lungenversagens .....	10
1.2 Multimodale Therapie des ARDS .....	12
1.2.1 Lungenprotektive Beatmung .....	13
1.2.2 Bauchlagerung .....	14
1.2.3 Extrakorporale Lungenunterstützungsverfahren .....	16
1.2.3.1 Extrakorporale Membranoxygenierung (ECMO) .....	16
1.2.3.2 pECLA (pumpenfreie extrakorporale Lungenunterstützung) .....	17
2. Fragestellung .....	19
3 Methodik .....	20
3.1 Studiendesign .....	20
3.2 Patienten .....	20
3.3 Die Durchführung der veno-venösen extrakorporalen Membranoxygenierung (ECMO) ..	21
3.4 Die Durchführung der Bauchlagerung .....	23
3.5 Datenerhebung.....	24
3.5.1 Messzeitpunkte.....	24
3.5.2 Parameter .....	24

---

3.5.2.1	Komplikationen	24
3.5.2.2	Effekte auf den Gasaustausch und die Atemmechanik	26
3.5.2.3	Beurteilung der Kreislaufparameter	27
3.5.2.4	Erfassung der Medikamente für die Analgosedierung	27
3.6	Statistische Auswertung	27
4	Ergebnisse	29
4.1	Patienten	29
4.2	Anschluss an die Extrakorporale Membranoxygenierung (ECMO)	32
4.3	Bauchlagerung	34
4.4	Komplikationen der Bauchlagerung	34
4.5	Effekte der Bauchlage	39
4.5.1	Effekte der Bauchlage auf den Gasaustausch und die Atemmechanik	39
4.5.2	Effekte der Bauchlage auf die Kreislaufparameter	49
4.5.3	Veränderungen der Sedierung unter Bauchlage	53
4.5.4	Beatmungs- und Kreislaufparameter nach letzter Bauchlage unter ECMO	54
5	Diskussion	55
5.1	Komplikationen durch Bauchlage unter ECMO	55
5.2	Veränderungen des Gasaustauschs durch die Bauchlage	67
5.3	Veränderungen der Kreislaufparameter durch die Bauchlage	74
5.4	Veränderungen der Sedierung während der Bauchlage	76
5.5	Limitationen	77
5.6	Schlussfolgerung	77
6	Literatur	78

---

	4
Eidesstattliche Versicherung .....	84
Anteilerklärung an etwaigen erfolgten Publikationen .....	85
Curriculum Vitae .....	86
Danksagung .....	87

## Abkürzungsverzeichnis

Af	Atemfrequenz
AMV	Atemminutenvolumen
AMV <sub>sp</sub>	Spontanatemanteil des Atemminutenvolumens
APACHE II-Score	acute physiology and chronic health evaluation II-score
ARDS	acute respiratory distress syndrome
BL	Bauchlage
C <sub>a</sub> O <sub>2</sub>	arterieller O <sub>2</sub> -Gehalt
CCT	kraniale Computertomographie
CO <sub>2</sub>	Kohlendioxid
Comp <sub>dyn</sub>	dynamische Compliance des respiratorischen Systems
CPAP	continuous positive airway pressure, kontinuierlicher positiver Atemwegsdruck
CT	Computertomographie
ECMO	extrakorporale Membranoxygenierung
EELV	endexpiratorisches Lungenvolumen
EVLWI	extravaskulärer Lungenwasserindex
FiO <sub>2</sub>	inspiratorische Sauerstoffkonzentration
Hf	Herzfrequenz
HPV	hypoxische pulmonale Vasokonstriktion
HZV	Herzzeitvolumen
ICP	intracranial pressure, intrakranieller Druck
iNO	inhalatives Stickstoffmonoxid
IQR	interquartile range
ITS	Intensivstation
MAP	mean arterial pressure, mittlerer arterieller Druck
min	Minute(n)
NA	Noradrenalin
O <sub>2</sub>	Sauerstoff
PaCO <sub>2</sub>	arterieller Kohlendioxidpartialdruck
PAK	pulmonalarterieller Katheter
PaO <sub>2</sub>	arterieller Sauerstoffpartialdruck
PAP <sub>mean</sub>	mittlerer pulmonalarterieller Druck

---

pbw	predicted body weight, ideales Körpergewicht
PDMS	Patientendatenmanagementsystem
pECLA	pumpless extracorporeal lung assist, pumpenfreie extrakorporale Lungenunterstützung
PEEP	positive end-expiratory pressure, positiver endexpiratorischer Druck
PIP	peak inspiratory pressure, inspiratorischer Spitzendruck
$Q_s/Q_t$	intrapulmonaler Shunt
RASS	Richmond Agitation-Sedation-Scale
RL	Rückenlage
SpO <sub>2</sub>	pulsoxymetrisch gemessene Sauerstoffsättigung
TEE	transösophageale Echokardiografie
VILI	ventilator induced lung injury, beatmungsinduzierter Lungenschaden
V <sub>t</sub>	Tidalvolumen
ZVK	zentralvenöser Katheter

## Abstrakt

**Ziel:** Für Patienten mit schwerem hypoxischen ARDS gibt es gute Hinweise für einen Überlebensvorteil durch die Behandlung mit Bauchlage (BL) und extrakorporaler Membranoxygenierung (ECMO). Eine Kombination beider Therapien bei Erwachsenen ist bisher nicht untersucht, beide könnten sich in ihrer Wirksamkeit addieren. Allerdings kann BL unter ECMO mit lebensbedrohlichen Komplikationen wie z.B. ECMO-Kanüendislokationen behaftet sein. Wir untersuchten Komplikationen und Effekte auf den Gasaustausch im Zusammenhang mit der BL unter ECMO, um eine erste Nutzen-Risiko-Bewertung vornehmen zu können.

**Methodik:** Retrospektiv wurden an Hand der elektronischen und papiergestützten Patientenakte systematisch mögliche typische Komplikationen, Parameter des Gasaustausches und der Hämodynamik zu bestimmten Zeitpunkten (vor, während und nach BL) untersucht. Mit der multivariaten nichtparametrischen Analyse longitudinaler Daten (MANOVA) wurden Änderungen der Beatmungsparameter und der Hämodynamik in Verbindung mit 1. und 2. BL untersucht.

**Ergebnisse:** 12 ECMO-Patienten wurden mit 74 BL unter ECMO behandelt (ECMO-Dauer: 10 d (Median, IQR: 6,3-15,5 d). Es traten keine Dislokationen von Beatmungstuben/-kanülen, intravaskulären Kathetern und Thoraxdrainagen auf. In zwei Fällen musste die Bauchlagerung abgebrochen werden (endotracheale Tubusobstruktion, akute Lungenarterienembolie). Im Rahmen der Bauchlagerungen (1. und 2.BL) kam es zu einer deutlichen Verbesserung der Oxygenierung ( $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ -Quotient,  $p=0,002$ ) bei gleichbleibenden ECMO- und Beatmungsparametern, die auch nach Zurückdrehen in Rückenlage bei 58% der BL bestehen blieb („Response“). Hämodynamische Parameter blieben unverändert mit Ausnahme des erhöhten pulmonalarteriellen Mitteldruckes in BL und einem signifikanten Abfall nach BL ( $p<0,001$ ) und einer reduzierten Dosis Noradrenalin ( $p=0,03$ ) (MANOVA).

**Schlussfolgerung:** Bauchlagerung unter ECMO-Therapie erscheint sicher und kann anhaltend die Oxygenierung verbessern, auch nach Zurückdrehen in Rückenlage. Dies kann zu einer Reduktion der Beatmungsinvasivität und einer Verbesserung des Outcome beitragen.

## Abstract

**Purpose:** Combination of prone positioning (PrP) and extracorporeal membrane oxygenation (ECMO) might be beneficial in severe acute respiratory distress syndrome (ARDS), because both approaches are associated with improved survival. However, PrP during ECMO might be associated with complications such as dislocation of ECMO cannulae and is not sufficiently described yet. We investigated complications and change of oxygenation effects of PrP during ECMO to identify “responders” and discuss our results considering different definitions of response in the literature.

**Methods:** This is a retrospective analysis of complications, gas exchange, and invasiveness of mechanical ventilation during first and second PrP on ECMO at specified time points (before, during, and after PrP). We used multivariate nonparametric analysis of longitudinal data (MANOVA) to compare changes of mechanical ventilation and hemodynamics associated with the first and second procedures.

**Results:** In 12 ECMO patients, 74 PrPs were performed (median ECMO duration: 10 days (IQR: 6.3- 15.5 days)). No dislocations of intravascular catheters/cannulae, endotracheal tubes or chest tubes were observed. Two PrPs had to be interrupted (endotracheal tube obstruction, acute pulmonary embolism).  $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ -ratio increased associated with the first and second PrP ( $p = 0.002$ ) and lasted after PrP in 58% of these turning procedures (“responders”) without changes in ECMO blood flow, respiratory pressures, minute ventilation, portion of spontaneously triggered breathing, and compliance. Hemodynamics did not change with exception of increased mean pulmonary arterial pressure during PrP and decrease after PrP ( $p < 0.001$ ), while norepinephrine dosage decreased ( $p = 0.03$ ) (MANOVA).

**Conclusions:** Prone position during ECMO is safe and improves oxygenation even after repositioning. This might ameliorate hypoxemia and reduce the harm from mechanical ventilation.



## 1 Einleitung

Das akute Lungenversagen („Acute Respiratory Distress Syndrome“, ARDS) tritt mit einer Inzidenz von 1,5-88,6 pro 100.000 Einwohner/Jahr auf.<sup>1,2</sup> Die in epidemiologischen Studien ermittelte Sterblichkeit variiert zwischen 15-72 %.<sup>3</sup>

Es handelt sich um ein Syndrom, dessen wichtigstes Merkmal die akute Hypoxie aufgrund einer pulmonalen Gasaustauschstörung ist. Typische Ursachen für ein akutes Lungenversagen sind Pneumonie, Sepsis, Polytrauma, Thoraxtrauma, Pankreatitis, Beinahe-Ertrinken, Aspiration von Magensäure oder Inhalationstrauma.<sup>4</sup> So wurden in einer angesehenen australischen Untersuchung in 57% primär pulmonale Ursachen (z. B. Pneumonie 30%, Aspiration 17%) und in 43 % primär extrapulmonale Ursachen (z. B. Sepsis 32%) für das Auftreten eines ARDS berichtet.<sup>5</sup>

Das akute Lungenversagen wurde erstmals von Ashbaugh et al.<sup>6</sup> 1967 beschrieben. Eine amerikanisch-europäische Konsensuskonferenz (AECC) im Jahre 1994 legte Kriterien für das Vorliegen eines akuten Lungenversagens fest: Oxygenierungsstörung, bilaterale Infiltrate, akuter Beginn und Ausschluss einer kardialen Ursache für das Lungenödem. Diese Definition differenzierte mittels des Oxygenierungsindex (arterieller Sauerstoffpartialdruck/inspiratorische Sauerstoffkonzentration ( $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ )) in ARDS ( $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 \leq 200$  mmHg), acute lung injury (ALI,  $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 \leq 300$  mmHg) und acute respiratory insufficiency (ARI,  $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 > 300$  mmHg).<sup>4</sup>

Im Rahmen eines Konsensus-Prozesses (u.a. in Berlin 2011) wurde die Definition des akuten Lungenversagens im Expertenkonsens weiter überarbeitet und es entstand die aktuelle „Berlin Definition of Acute Respiratory Distress Syndrome“ (Tabelle 1).<sup>7</sup> Diese berücksichtigt den Beginn, die Bildgebung, die Ursache des Ödems und die Oxygenierung und teilt an Hand des Oxygenierungsindex und des positiv-endexpiratorischen Druckes (PEEP) das akute Lungenversagen in mild, moderat oder schwer ein.

**Tabelle 1 : Die « Berlin-Definition » des akuten Lungenversagens**

Acute Respiratory Distress Syndrome		
Beginn	Innerhalb einer Woche nach einem akuten Ereignis oder neu aufgetretenen bzw. verschlechterten respiratorischen Symptomen	
Bildgebung <sup>a</sup>	Bilaterale Verdichtungen, die sich nicht allein durch Erguss, Pneumothorax oder Rundherde erklären lassen	
Ursache des Ödems	Das Lungenversagen ist nicht allein durch eine akute Herzinsuffizienz oder Volumenüberladung zu erklären. ( Bei fehlenden Risikofaktoren ist das Vorliegen eines hydrostatischen Ödems mittels Echokardiographie auszuschließen)	
Oxygenierung <sup>b</sup>	mild	$200\text{mmHg} < \text{PaO}_2/\text{FiO}_2 \leq 300\text{mmHg}$ mit PEEP oder CPAP $\geq 5\text{ cmH}_2\text{O}^c$
	moderat	$100\text{mmHg} < \text{PaO}_2/\text{FiO}_2 \leq 200\text{mmHg}$ mit PEEP $\geq 5\text{ cmH}_2\text{O}$
	schwer	$\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 \leq 100\text{mmHg}$ mit PEEP $\geq 5\text{ cmH}_2\text{O}$

PaO<sub>2</sub>=Arterieller Sauerstoffpartialdruck; FiO<sub>2</sub>=inspiratorische Sauerstoffkonzentration, PEEP= positiver endexpiratorischer Druck, CPAP=kontinuierlicher positiver Atemwegsdruck, <sup>a</sup> Röntgenaufnahme des Thorax oder CT des Thorax, <sup>b</sup> bei Höhen über 1000m muss mit einem Korrekturfaktor gerechnet werden: ( $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 \times (\text{Barometerdruck}/760)$ ), <sup>c</sup> Dies kann noninvasiv in der Gruppe mit mildem ARDS erfolgen

## 1.1. Pathophysiologie des akuten Lungenversagens

Die typischen pulmonalen und extrapulmonalen Auslöser des akuten Lungenversagens verursachen ein Lungenödem, welches die wesentliche pathophysiologische Grundlage für die lebensbedrohliche Gasaustauschstörung ist. Durch Endothelschäden verschiedener Ursachen wie z.B. durch Bakterientoxine bei Pneumonie oder durch zirkulierende Entzündungsmediatoren bei Sepsis kommt es zu einer erhöhten Permeabilität der Gefäße (capillary leakage) und zum Einstrom eines Entzündungsinfiltrates ins Interstitium bis hin zum Überfluten der Alveolen mit Ödemflüssigkeit. Auf Grund des Kapillarlecks besteht bereits bei niedrigem hydrostatischen Druck in den Lungengefäßen ein ausgeprägtes Lungenödem. Das Ausmaß dieses Permeabilitätsödems wird u.a. durch den massiven Anstieg des Lungengewichts auf das Mehrfache deutlich. Das extravaskuläre Lungenwasser als Maß für das Ödem (EVLWI, Normalwerte von 3-5 ml/kg Körpergewicht) kann pathologische Werte von z.B. 25 ml/kg Körpergewicht beim ARDS-Patienten erreichen.

Schäden am Alveolarepithel als Folge der Inflammationsreaktion erleichtern zusätzlich den Übertritt von Erregern oder Toxinen (Translokation) und fördern den Entzündungsprozess in der Lunge. Weitere Folgen der Inflammationsreaktion sind eine gestörte Surfactantsynthese und ein Verlust von Surfactant durch Inaktivierung. Dieser Surfactantverlust führt zu einem Kollabieren der Alveolen und begünstigt damit die Bildung von Atelektasen. Diese sind neben dem Ödem Grundlage für eine Ventilations-/Perfusionsstörung mit Durchblutung nicht belüfteter Alveolen (pulmonaler Shunt) als Ursache für die Hypoxämie.

Durch das alveoläre und interstitielle Ödem und den durch die Entzündung (z.B. durch Elastasen) ausgelösten Umbau des Lungengerüsts (Fibrosierung) nimmt die Dehnbarkeit (Compliance) der Lunge weiter ab. Ein fibrotischer Umbau der Lunge findet von Beginn der Erkrankung an statt und verläuft nicht, wie früher angenommen, in einem stadienhaften, verzögerten Verlauf.<sup>8</sup>

Zellwandödem, mikrovaskuläre Thrombosierungen und erhöhter intraalveolärer Druck führen zur partiellen oder totalen Okklusion der Kapillaren. Außerdem lösen Hypoxie (hypoxische pulmonale Vasokonstriktion, HPV) und Hyperkapnie am Lungengefäßbett eine Vasokonstriktion mit Anstieg des pulmonalarteriellen Drucks aus.<sup>9</sup> Die pulmonale Hypertonie kann zur akuten Rechtsherzbelastung mit der Gefahr der rechtsventrikulären Insuffizienz und Dekompensation führen.

Schwerkraftbedingt führt das hohe Gewicht der Lunge besonders zum Kollaps von Alveolen in den abhängigen (dorsalen) Lungenpartien mit der Ausbildung von ausgedehnten nicht belüfteten Atelektasen. Die Perfusion der Lunge folgt hingegen der Schwerkraft in die abhängigen dorsalen Lungenabschnitte. Diese Störung des Ventilations-Perfusionsverhältnisses bedeutet eine Perfusion nicht belüfteter Areale und führt zur Beimischung nicht-arterialisierten Blutes in den systemischen Kreislauf (intrapulmonaler Shunt,  $Q_s/Q_t$ ) und ist Ursache der lebensbedrohlichen Hypoxie. Die Hypoxie als Folge einer pulmonalen Shuntperfusion ist demnach nicht wesentlich durch die Heraufnahme der inspiratorischen Sauerstoffkonzentration zu verbessern, sondern nur durch die Wiedereröffnung der atelektatischen Alveolen (Rekrutierung) mit einer Vergrößerung der Gasaustauschfläche und Verbesserung des Perfusions-Ventilationsverhältnisses der Lunge sowie durch Maßnahmen zur Reduktion des Lungenödems.

Die schwere Hypoxie und die zugleich stark eingeschränkte Compliance der Lunge erfordern zur Sicherstellung einer ausreichenden Sauerstoffsättigung und zur Elimination des Kohlendioxids (CO<sub>2</sub>) eine Heraufnahme der Beatmungsdrücke (inspiratorischer Spitzendruck (PIP) und positiv endexpiratorischer Druck (PEEP)). Hohe Beatmungsdrücke und große Tidalvolumen (Vt) führen besonders zur Überdehnung der gesunden Lungenareale mit einer günstigeren Compliance als zur Wiedereröffnung atelektatischer Lungenbezirke. Diese mechanische Beanspruchung der Lunge durch maschinelle Beatmung löst in diesen an sich „gesunden“ Lungenarealen eine zusätzliche inflammationsreaktion aus, die zur Aggravierung des Ödems führt (ventilator induced lung injury, VILI). Im Elektronenmikroskop ist nach maschineller Beatmung mit hohen Spitzendrücken ein diffuser Schaden an der Blutgasschranke zu erkennen: Auflösung von Zellverbindungen der Typ I Alveolarzellen, Ablösung von Endothelzellen von der Basalmembran und Bildung von Blasen an der Blutgasschranke, hyaline Membranen und interstitielles Ödem. Eine Steigerung des transmuralen (hydrostatischen) Druckes in den Lungengefäßen führt zum „stretch pore phenomem“ und wirkt ödemverstärkend. Durch den Verlust der Schrankenfunktion können Entzündungszellen und Mediatoren in den Blutkreislauf übertreten, ebenso translozieren Bakterien vom Respirationstrakt in den Blutkreislauf und tragen so zu einer systemischen Inflammation bei.<sup>10</sup> Der Nachweis erhöhter Konzentrationen von proinflammatorischen Mediatoren im Blut und in der Bronchiallavage während invasiver Beatmung ist ein weiterer Hinweis für mögliche systemische Effekte der invasiven Beatmung.<sup>11,12</sup>

## 1.2 Multimodale Therapie des ARDS

Die pathophysiologischen Zusammenhänge begründen eine multimodale Behandlungsstrategie. Hierzu gehören immer eine Fokussuche und –behandlung (z.B. mit Antiinfektiva oder chirurgischer Fokussanierung), eine lungenprotektive maschinelle Beatmungsstrategie ((1.2.1) z.B. kleine Atemzugvolumina, Beatmung mit einem geeigneten PEEP und eine Begrenzung der Beatmungsspitzenrücke), Bauchlagerung zur Rekrutierung von Gasaustauschfläche und als Rescue-Therapie (1.2.2), eine zielorientierte Volumen- und Kreislauftherapie<sup>13</sup>, inhalative und intravenöse Therapie mit pulmonalen Vasodilatoren (u.a. Stickstoffmonoxid, Prostacyclin)<sup>14</sup> und die Behandlung mit extrakorporalen Lungenersatzverfahren (1.2.3).

### 1.2.1 Lungenprotektive Beatmung

Die schwere Hypoxie, das ausgeprägte Lungenödem und das hohe Lungengewicht erfordern bei Patienten mit schwerem Lungenversagen in der Regel eine maschinelle Beatmung mit hohen Beatmungsspitzen drücken in der Inspiration (peak inspiratory pressure, PIP), um Alveolen zu eröffnen und mit Inspirationsluft zu füllen. Zur Vermeidung eines erneuten Kollapses in der Expiration werden außerdem hohe Beatmungsdrücke am Ende der Expiration als positiver endexpiratorischer Druck (PEEP) notwendig. Hohe Beatmungsdrücke und -volumina können jedoch zu einer Aggravierung des Lungenschadens durch maschinelle Beatmung (ventilator induced lung injury, VILI) führen.

Die Vorteile einer Beatmung mit kleinen Atemzugvolumina konnte das ARDS-Network<sup>15</sup> in einer multizentrischen, randomisierten, kontrollierten Studie an 861 Patienten mit ARDS/ALI nachweisen. Patienten, die mit kleinen Tidalvolumina ( $V_t=6\text{ml/kg pbw}$ ) und einem Plateaudruck  $\leq 30\text{ cmH}_2\text{O}$  im Vergleich zu konventioneller Beatmung ( $V_t=12\text{ ml/kg pbw}$  und Plateaudruck  $\leq 50\text{ cmH}_2\text{O}$ ) beatmet wurden, wiesen eine geringere Mortalität auf (31,0% versus 39,8%,  $p=0,007$ ). Die Beatmung mit kleinen Tidalvolumina führte außerdem zu mehr beatmungsfreien Tagen und zu verringerten Interleukin-6-Konzentrationen im Plasma.

Die maschinelle Beatmung bereits eröffneter Alveolen bzw. offen gehaltener Alveolen in der Expiration erfordert weniger Beatmungsdruck für ein gleich großes Atemzugvolumen. Die Beatmung mit PEEP soll deshalb einem zyklisch wiederkehrenden Alveolenkollaps und einem anschließenden Eröffnen der Alveolen entgegenwirken. Damit sollen weniger Scherkräfte auf das Lungengewebe einwirken und die Entstehung eines Ventilator-induzierten-Lungenschadens geringer sein.<sup>10</sup> PEEP verbessert die Oxygenierung und hilft atelektatisches Lungengewebe zu rekrutieren.<sup>16</sup> Kleinere Atemzugvolumen und höhere PEEP-Einstellungen reduzieren die Sterblichkeit und führen zu mehr beatmungsfreien Tagen an Tag 28 und weniger nicht-pulmonalen Organversagen.<sup>17</sup>

Eine Untersuchung an Hand der Daten des amerikanischen Netzwerkes<sup>18</sup> konnten zeigen, dass ein Zusammenhang zwischen der Höhe des Beatmungsspitzen drucks und der Mortalität besteht. Ein „sicherer“ oberer Spitzen druck von z.B. 30-35  $\text{cmH}_2\text{O}$  kann an Hand der Daten nicht belegt werden. In der Praxis gilt daher die Regel, einen möglichst geringen Beatmungsspitzen druck einzusetzen.

## 1.2.2 Bauchlagerung

Als Bauchlage (BL) wird eine Umlagerung um 180° aus Rückenlage (RL) bezeichnet. Die Bauchlagerung wird bei Patienten im akuten Lungenversagen zur akuten Verbesserung des pulmonalen Gasaustauschs eingesetzt und führt bei einem Teil der Patienten (Responder) bei gleichbleibenden Beatmungsparametern zu einer sofortigen signifikanten Verbesserung der Oxygenierung.<sup>19-21</sup>

### a) Blutflussveränderungen zur Reduktion des intrapulmonalen Shunts

Bei Patienten mit ARDS finden sich Ödem und Atelektasen in Rückenlage schwerkraftbedingt vor allem dorsal, hier findet kaum Ventilation statt im Vergleich zu den ventralen Lungenarealen. In Rückenlage führt die Perfusion dieser nicht-belüfteten dorsalen Lungenarealen zu einer ausgeprägten pulmonalen Shuntperfusion (siehe 1.1). In Bauchlage werden dorsale Lungenabschnitte nach oben verlagert und noch offene belüftete ventrale Areale nach unten gebracht. Schwerkraftbedingt wird der Blutfluss in nun oben liegende nicht-belüftete Areale reduziert. Die nun unten liegenden ventilierten Areale werden vermehrt perfundiert. Dies führt zu einem verbesserten Ventilations-Perfusionsverhältnis.<sup>22,23</sup> In Bauchlage kommt es zur sofortigen Verbesserung der Oxygenierung, dieser Effekt ist jedoch nach Zurückdrehen in Rückenlage nahezu komplett reversibel.<sup>24</sup> Diese akute Verbesserung der Oxygenierung wird als Rescue-Maßnahme genutzt.

### b) Rekrutierung von Alveolen und Gasaustauschfläche durch Bauchlagerung

Die homogenere Verteilung der Drücke und Gasflüsse in der Lunge in Bauchlage<sup>23</sup> und z.B. die geringere Kompression durch das Herz<sup>25</sup> begünstigen ein Wiedereröffnen von Alveolen in den dorsalen oben liegenden Lungenarealen (Rekrutierung)<sup>26</sup>. Durch die Rekrutierung zuvor atelektatischer Areale vergrößert sich die Gasaustauschfläche, das endexpiratorische Lungenvolumen (EELV)<sup>27</sup> und die Dehnbarkeit (Compliance) der Lunge nehmen zu.<sup>28</sup> Klinisch führt das zu einer Verbesserung der Oxygenierung. Eine Beatmung mit PEEP in Bauchlage begünstigt die Rekrutierung und verhindert ein ventrales De-Rekrutment in Bauchlage.<sup>29</sup> Durch die Verbesserung der Oxygenierung in Bauchlage lassen sich die Beatmungsdrücke und die inspiratorische Sauerstofffraktion (FiO<sub>2</sub>) senken. Durch Bauchlage kann das Auftreten eines VILI verzögert<sup>30</sup> und reduziert werden.<sup>31,32</sup>

Erste prospektiv randomisierte multizentrische klinische Studien konnten zunächst keinen Überlebensvorteil für die Bauchlage nachweisen.<sup>33-35</sup> Kontrovers wird die Dauer der Bauchlage diskutiert, es wird angenommen, dass Patienten mit schwerem ARDS von einer längeren Bauchlagen-Dauer profitieren könnten.<sup>34,35</sup> Zwei Meta-Analyse konnten bereits für Patienten mit schwerem ARDS einen signifikanten Mortalitätsunterschied zeigen.<sup>36,37</sup>

Eine aktuelle prospektive, randomisierte, multizentrische Studie konnte letztlich für Patienten mit schwerem ARDS und einer frühen Durchführung der Bauchlage mit einer Dauer von mindestens 16 Stunden pro Tag eine signifikant niedrigere 28-Tages-Mortalität in der Bauchlagengruppe (16% bei 237 Patienten) im Vergleich zur Rückenlagengruppe (32,8% bei 229 Patienten) nachweisen. Dieser signifikante Mortalitätsunterschied blieb auch nach 90 Tagen bestehen (23,6% versus 41,0%).<sup>38</sup>

Folgende typische Komplikationen werden in Zusammenhang mit der Bauchlagerung berichtet:

- Tubusobstruktion durch Sekretmobilisation<sup>21,33,35,39</sup>
- akzidentielle Extubation<sup>21,33-35,39-43</sup>
- Tubusdislokation mit einseitiger Intubation<sup>39</sup>
- Verlust von intravaskulären Zugängen, Katheterdislokationen ( z. B. Thoraxdrainagen)  
<sup>21,33-35,40</sup>
- Druckulzera (Becken, Knie, Gesicht/Hornhaut, Tibiavorderkante, Mamillennekrosen)  
<sup>21,33,34,39,42,43</sup>
- Gesichtssedeme<sup>33,34,42,44</sup>
- Beatmungsprobleme ohne genaue Definition<sup>33</sup>, Sättigungsabfall ohne genaue Definition<sup>33,35</sup>, Sättigungsabfall: SpO<sub>2</sub><85% für mehr als 5 min<sup>39</sup>
- Pneumothoraces<sup>21,39,41</sup>
- Hämodynamische Instabilität ohne genaue Definition<sup>40</sup>, Hypotension ohne genaue Definition<sup>33,35</sup>, systolischer arterieller Blutdruck <60 mmHg für mehr als 5 min<sup>39</sup>
- Herzrhythmusstörungen: Herzstillstand<sup>21,34,42</sup>, Bradykardie <30/min für mehr als 1 min<sup>39</sup>
- Notwendigkeit für höhere Sedierung und Gabe von Muskelrelaxantien<sup>33,35</sup>
- Komplikationen an Gelenken<sup>42</sup>
- Hämoptysis<sup>39</sup>, Lobäratektase<sup>39</sup>

- Intrakranielle Hypertension<sup>39</sup>
- Erbrechen ohne genaue Definition<sup>33,35</sup>
- Intoleranz enteraler Ernährung<sup>44</sup>

### 1.2.3 Extrakorporale Lungenunterstützungsverfahren

#### 1.2.3.1 Extrakorporale Membranoxygenierung (ECMO)

Die Extrakorporale Membranoxygenierung (ECMO) ist in der Regel ein veno-venöses pumpengetriebenes Verfahren. Es wird beim schweren akuten Lungenversagen zur Oxygenierung und CO<sub>2</sub>-Elimination bei einer therapierefraktären, lebensbedrohlichen Hypoxämie als Rescue-Maßnahme angewendet. Ein weiteres Ziel kann die Reduktion der Beatmungsinvasivität am Respirator sein. Dadurch soll die Entwicklung eines beatmungsinduzierten Lungenschadens vermieden werden („lung at rest“-Konzept). Außerdem können durch die effektive CO<sub>2</sub>-Elimination der pulmonalarterielle Blutdruck und der pulmonalvaskuläre Gefäßwiderstand zur Reduktion der rechtskardialen Belastung gesenkt werden.

Der erste erfolgreiche Einsatz der ECMO beim akuten Lungenversagen wurde 1972 von Hill et al.<sup>45</sup> beschrieben. Diese führten bei einem 24-jährigen Polytrauma-Patienten am 5. postoperativen Tag bei schwerster respiratorischer Insuffizienz im Sinne eines ARDS eine veno-arterielle ECMO durch. Nach 75 h konnte der Patient erfolgreich von der ECMO abgeschlossen und im weiteren Verlauf extubiert werden.

Die erste prospektiv randomisierte Studie<sup>46</sup>, die ECMO-Therapie mit konventioneller Therapie vergleicht, konnte mit katastrophalen Überlebensraten von 8% (konventionelle maschinelle Beatmung) und 10% (maschinelle Beatmung und veno-arterielle ECMO) keinen Unterschied zwischen den Versuchsgruppen darstellen. Dabei wurden pro Tag zwischen 1 und 2,5 l Blutverluste transfundiert und die ECMO-Therapie auf 5 Tage beschränkt, soweit keine Besserung eingetreten war. Die Veränderungen der Beatmungseinstellung am Respirator bei Patienten an der ECMO und in der Kontrollgruppe werden nicht genannt.

Eine zweite prospektiv randomisierte Studie<sup>47</sup> zeigte deutlich verbesserte Überlebensraten für alle ARDS-Patienten, jedoch keinen signifikanten Unterschied zwischen konventioneller



Therapie (42%) und extrakorporaler CO<sub>2</sub>-Elimination (Low-frequency positive-pressure ventilation-extracorporeal carbon dioxide removal-)Therapie (33%). Limitationen dieser Studie sind u.a. anhaltend hohe Beatmungsdrücke unter extrakorporaler CO<sub>2</sub>-Elimination und Blutungskomplikationen unter therapeutischer Antikoagulation mit hochdosierter Heparinabgabe. 1996 zeigte erstmals eine multizentrische, prospektive, randomisierte Studie<sup>48</sup> an Neugeborenen mit schwerstem respiratorischen Versagen eine signifikant höhere Überlebensrate für die Therapie mit ECMO (68%) im Vergleich zur konventionellen Therapie ohne ECMO (41%).

Für Erwachsene konnte schließlich eine aktuelle prospektiv randomisierte Studie<sup>49</sup> an Patienten im schwersten, therapierefraktären ARDS eine signifikant höhere Überlebensrate ohne Behinderung nach 60 Tagen bei Behandlung mit ECMO im Zentrum (63%) im Vergleich zur Kontrollgruppe feststellen (47%). Dabei konnte bei den Patienten unter ECMO vermehrt eine lungenprotektive Beatmung angewendet werden im Vergleich zur Kontrollgruppe. Das Studiendesign wird kritisch bewertet, weil alle Patienten, die zur ECMO Therapie randomisiert wurden, in ein Behandlungszentrum transportiert wurden. Patienten, die in die Nicht-ECMO-Gruppe randomisiert wurden, blieben in den zuweisenden Krankenhäusern zur Behandlung des ARDS. Außerdem gab es kein festgelegtes Therapieschema für die Patienten in der Nicht-ECMO-Gruppe. Dennoch ist erstmals ein Überlebensvorteil für erwachsene Patienten mit ECMO in einem Zentrum ermittelt worden.

Komplikationen, die im Zusammenhang mit der Anwendung von ECMO genannt werden, sind nur in wenigen Studien beschrieben. Folgende typische Komplikationen der ECMO sind in einer retrospektiven monozentrischen Untersuchung von Hemmila et al.<sup>50</sup> beschrieben:

- Kanüledysfunktion, Oxygenatordysfunktion, Thrombosierung
- Akute chirurgische Blutungen im Rahmen der Kanülenanlage, Hämolyse
- Kreislaufinstabilität, Herzrhythmusstörungen, Reanimation
- Zerebrale Infarkte und Blutungen

### **1.2.3.2 pECLA (pumpenfreie extrakorporale Lungenunterstützung)**

pECLA ist ein neueres pumpenfreies System, welches durch Kanülierung der Femoralarterie und Femoralvene einen passiven Shunt erzeugt, der über einen Oxygenator (Kunstlunge) geleitet wird. Da die treibende Kraft des extrakorporalen Kreislaufes der arterielle Mitteldruck des

Patienten ist, setzt dieses Verfahren stabile Kreislaufverhältnisse voraus. Der maximal erreichbare Blutfluss ( ca. 1,5 l/min.) als wesentliche Determinante der Sauerstoffaufnahme wird durch das Herzzeitvolumen (HZV) und durch die Kanülengröße in Arteria und Vena femoralis bestimmt. Ischämische Komplikationen an der unteren Extremität stellen ein wesentliches Risiko für die Patienten dar, so dass der Durchmesser der arteriellen Kanüle limitiert ist. Die pECLA dient vor allem zur effektiven CO<sub>2</sub>-Eliminierung bei kreislaufstabilen Patienten mit Hyperkapnie ohne lebensbedrohliche Hypoxie.<sup>51</sup>

## 2. Fragestellung

Bei Patienten mit schwerem Lungenversagen wurde die Bauchlagerung während ECMO mit Okklusivpumpen im Zentrum in Berlin erstmals 2002 eingesetzt. In einer prospektiven multizentrischen klinischen Studie konnte für Patienten mit schwerem ARDS gezeigt werden, dass die Behandlung mit Bauchlagerung einen signifikanten Überlebensvorteil bringt.<sup>38</sup> Auch gibt es gute Hinweise, dass Patienten mit ARDS von der ECMO-Therapie bezüglich des Überlebens mit geringen Defiziten profitieren.<sup>49</sup> Es liegt daher nahe, dass eine Kombination beider Behandlungsverfahren für Patienten mit schwerstem Lungenversagen vorteilhaft sein könnte. Andererseits sind ECMO und Bauchlagerung mit typischen, zum Teil schwerwiegenden Komplikationen behaftet (siehe 1.2.2+ 1.2.3.1). Die Kombination beider Verfahren könnte mit einer besonders hohen Komplikationsrate, wie etwa dem Verlust von ECMO-Kanülen verbunden sein. Für Erwachsene sind im Gegensatz zu ECMO bei Kindern<sup>52</sup> dazu keine Daten bekannt.

Diese Untersuchung soll retrospektiv untersuchen, ob typische zu erwartende Komplikationen aufgetreten sind und ob während Bauchlagerung unter ECMO positive Effekte zu beobachten sind. Folgende Fragen sollen an Hand der retrospektiven Untersuchung der Patienten, die mit Bauchlagerung während ECMO behandelt wurden, beantwortet werden:

1. Treten im Rahmen der Bauchlagerung unter ECMO schwerwiegende Komplikationen wie z.B. Kanülenverluste, Extubation, Kreislaufdepression und Reanimation auf?
2. Wurden positive Effekte im Zusammenhang mit der Bauchlagerung unter ECMO erzielt, wie z.B. eine Verbesserung der Oxygenierung oder eine Reduktion der Beatmungsinvasivität im Sinne einer lungenprotektiven Beatmung?

## **3 Methodik**

### **3.1 Studiendesign**

Diese wissenschaftliche Arbeit ist eine retrospektive Analyse der mit ECMO und Bauchlagerung behandelten Patienten auf der Intensivstation 8i der Klinik für Anästhesiologie mit Schwerpunkt operative Intensivmedizin der Charité-Universitätsmedizin Berlin, Campus Virchow-Klinikum. Die Daten wurden anhand der elektronischen Patientenakte im Patientendatenmanagementsystem (PDMS, COPRA®, Sasbachwalden, Deutschland) und der herkömmlichen papiergestützten Patientenakte erhoben.

Die Durchführung der Studie wurde durch die Ethikkommission der Charité-Universitätsmedizin Berlin bewilligt (EA1/048/12). Ein positives Datenschutzvotum liegt vor.

### **3.2 Patienten**

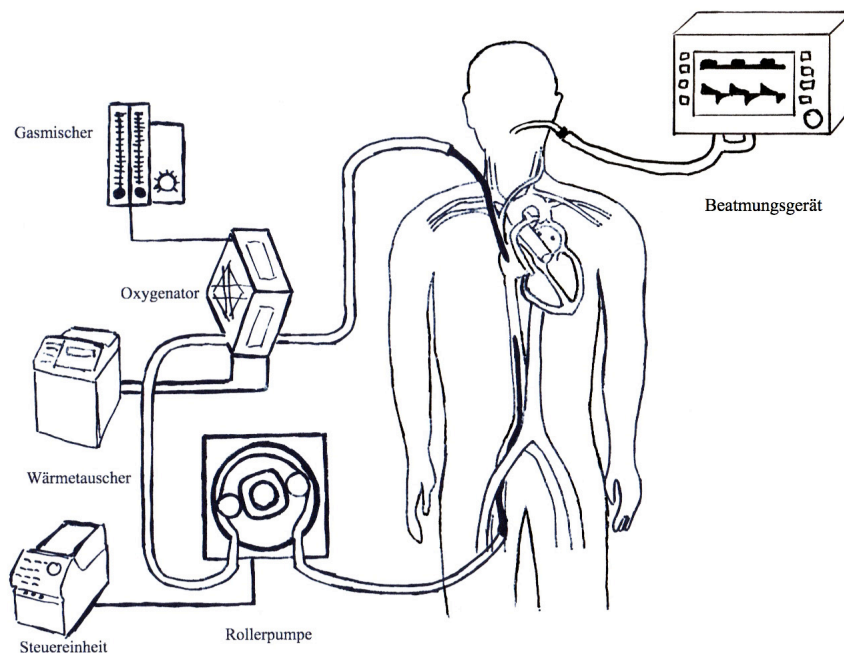
Die Station 8i ist ein überregionales nationales Zentrum zur Behandlung von Patienten mit ARDS und gehört zum deutschen ARDS-Netzwerk. Patienten, die im Zentrum behandelt werden, sind zum großen Teil Übernahmen aus anderen Krankenhäusern. Die Kontaktaufnahme der zuweisenden Kliniken erfolgt in der Regel durch die ARDS-Hotline ([http://anaesthesieintensivmedizin.charite.de/klinik/intensivmedizin/ards\\_zentrum/](http://anaesthesieintensivmedizin.charite.de/klinik/intensivmedizin/ards_zentrum/)). Die Übernahme der Patienten erfolgt bundesweit per Hubschraubertransport durch ein eigenes Team der Station 8i, bestehend aus einem Arzt/-in und einer Pflegekraft des ECMO-Teams.

Eingeschlossen in diese Untersuchung wurden die Patienten, die von 2002 bis 2007 auf der Station 8i der Klinik für Anästhesiologie mit Schwerpunkt operative Intensivmedizin der Charité-Universitätsmedizin Berlin, Campus Virchow-Klinikum behandelt wurden und als Aufnahme- und/oder Entlassungsdiagnose ein ARDS hatten. Eingeschlossen wurden die Patienten, die eine ECMO-Therapie hatten und während ECMO Bauchlagen erhielten. Ausgeschlossen wurden Patienten, die mehr als 60 Beatmungstage vor Anschluss an die ECMO aufwiesen.

### 3.3 Die Durchführung der veno-venösen extrakorporalen Membranoxygenierung (ECMO)

Während der veno-venösen extrakorporalen Membranoxygenierung (ECMO) wird der Patient weiterhin am Respirator beatmet, der Kreislauf und die Pumpfunktion des Herzens bleiben erhalten. Das Blut für die ECMO wird aus dem zentralen venösen Kompartiment (untere V. cava) über 1-2 Hergabekannülen gewonnen. Es werden die V. femoralis perkutan ein- oder beidseitig kanüliert (z. B. mit Bio-Medicus Cannulae (15-19 fr. - 18cm/15-23 fr. - 50 cm). Mit Hilfe einer Okklusivpumpe (Fa. Stöckert, München) wird das Blut durch die Kunstlunge (Membranlunge) gepumpt und nach Oxygenierung und CO<sub>2</sub>-Elimination über eine Rückgabekannüle über die V. jugularis interna in den rechten Vorhof zurückgegeben (z.B. Venous HLS Cannula (19-23 fr. - 38cm); Fa. Maquet, Rastatt, Deutschland) oder mit Hilfe einer längeren Kanüle über die kontralaterale V. femoralis. Das in der Membranlunge oxygenierte und vom CO<sub>2</sub> befreite Blut mischt sich im rechten Vorhof mit dem venösen Blut und wird als Bestandteil des Herzzeitvolumens des Patienten in die Lungenstrombahn gepumpt (Abbildung 1).

Abbildung 1 : Schematische Darstellung der veno-venösen ECMO



Quelle: eigene Darstellung

Im Membranoxygenator (Affinity NT, Maquet, Rastatt, Deutschland) sind Blut- und Gasphase durch eine künstliche gaspermeable Membran voneinander getrennt. Durch den höheren Sauerstoffpartialdruck auf der Gasseite diffundiert Sauerstoff ins Blut und erreicht eine nahezu 100%-ige Aufsättigung im Oxygenator, Kohlendioxid diffundiert auf Grund des höheren Partialdruckes im Blut auf die Gasseite. Die Oxygenierung des Patientenblutes wird vom Blutfluss (Pumpenfluss) limitiert und die CO<sub>2</sub>-Elimination vom Gasfluss an der Membran. Dabei ist der arterielle Sauerstoffpartialdruck (PaO<sub>2</sub>) des Patienten abhängig von der Menge des oxygenierten Blutes aus der Kunstlunge (ECMO) im Verhältnis zum Herzzeitvolumen des Patienten. Für eine ausreichende Oxygenierung des Blutes mit Sauerstoff ist ein Pumpenfluss von ca. 30-50% des Herzzeitvolumens (HZV) notwendig. Das bedeutet z.B. bei einem Erwachsenen mit einem Herzzeitvolumen von z.B. 8-12 l/min im septischen Schock, dass ein Pumpenfluss von ca. 3-5 l/min notwendig ist, um eine ausreichende Oxygenierung zu erreichen.

Für alle extrakorporalen Systeme mit gerinnungsaktivierenden Fremdoberflächen ist eine Antikoagulation zur Vermeidung von Thrombenbildungen mit der Gefahr von Embolien oder akuter Okklusion der Kunstlunge und konsekutiver Hypoxie notwendig. Seit der Entwicklung heparinbeschichteter Oberflächen Ende der 1980er Jahre werden heparinbeschichtete Schläuche, Konnektoren und Membranen genutzt. Die notwendige Antikoagulation wird mittels ACT (activated clotting time, Ziel: 120-140 s) als Bedsidetest (HEMOCHRON®, ITC Europe, Rodano, Italien) und mittels aPPT (activated partial prothrombin time, Ziel: 50s) überwacht.

Die akute therapierefraktäre lebensbedrohliche Hypoxie ist das typische Anschlusskriterium für die ECMO als Rescue-Therapie. Die zentrumsinternen Anschlusskriterien für eine ECMO folgen einem Algorithmus und wurden nach der Einführung neuerer pumpenfreier Systeme (pECLA) angepasst.<sup>53,54</sup>

Als Kontraindikationen der ECMO werden in der Literatur Gerinnungsversagen, prolongierte mechanische Beatmung, schwere chronische Systemerkrankung oder andere Erkrankungen, die die Überlebenschancen limitieren (z.B. höhergradige zerebrale Läsionen), Alter >70 Jahre und ein pulmonaler Hypertonus >2/3 des systemischen Blutdruckes genannt.<sup>47,50</sup>

Ist unter lungenprotektiver Beatmung eine ausreichende Oxygenierung möglich, erfolgt das Entwöhnen (Weaning) von der ECMO mit einer schrittweisen Reduktion der Blutflüsse und

Gasflüsse an der Membran.<sup>54</sup> Besteht eine isolierte CO<sub>2</sub>-Retention, kann ein Weaning über ein pumpenfreies Verfahren (z.B. pECLA) erfolgen.

### 3.4 Die Durchführung der Bauchlagerung

Für ein Wiedereröffnen („Rekrutment“) atelektatischer Lungenabschnitte soll das Abdomen des Patienten in Bauchlage frei gelagert sein, damit das Zwerchfell frei beweglich ist. Dazu werden Becken und Thorax in Bauchlage durch Kissen unterstützt. Kompression und Zug für Hals und Halsweichteile (Larynx), Gesicht (Augen, Lippen, Nase), Nerven (Armplexus) und die äußeren Geschlechtsorgane müssen vermieden werden. Dies wird durch weitere Lagerungshilfen wie Kopfschalen, Augenpolster, Kissenaussparungen und durch polsternde Verbände an Tuben und zentralen Venenkathetern vermieden. Eine Kompression der ECMO-Kanülen und –Schläuche kann zu schwerer Kreislaufinstabilität und Hypoxämie führen und muss ebenfalls vermieden werden. Im eigenen Zentrum finden in Bauchlage regelhaft Bronchoskopien statt, um das durch die Bauchlage mobilisierte Sekret zu entfernen („Bronchialtoilette“).

Zur praktischen Durchführung der Bauchlagerung bei beatmeten Patienten sind in der Regel 4 -5 Personen notwendig. Eine Person, in der Regel ein Arzt/in, nimmt den Kopf des Patienten und sichert den Beatmungstubus bzw. die Trachealkanüle, zentralvenöse Katheter, Magensonde und gegebenenfalls die juguläre ECMO-Kanüle. Eine weitere Person steht am Fußende im Bereich der Pumpe und überwacht den Patientenkreislauf, die ECMO-Flüsse und -Drücke und führt weitere Katheter und Drainagen während des Manövers. Alle Materialien (Beatmungsschläuche, ECMO-Kanülen, ECMO-Schläuche, Thoraxdrainagen) werden über den Patienten in der Längsachse zum Patienten geführt. Ein weiterer Helfer positioniert die Kissen während der Lagerung. Die Drehung in Richtung des Beatmungsgerätes ist in der Regel bezüglich der Schlauch- und Zugangsführung praktikabler. Zur Umlagerung in Bauchlage wird am Beatmungsgerät die FiO<sub>2</sub> auf 1,0 erhöht.

Die Dauer der Bauchlagerung war im Beobachtungszeitraum auf 6±2 Stunden festgelegt. Als Rescue-Maßnahme wurde die Bauchlage durchgeführt, wenn trotz supportiver Maßnahmen wie die Inhalation von NO eine therapierefraktäre, lebensbedrohliche Hypoxie bestand. Typische Kontraindikationen für die Bauchlage sind eine instabile Wirbelsäulenfraktur und eine intrakranielle Druck (ICP)-Erhöhung ohne invasives Monitoring mittels ICP-Messung.

## 3.5 Datenerhebung

Bei allen Patienten wurden folgende Daten erfasst: Geschlecht [m/w], Alter bei Aufnahme [Jahre], Körpergewicht [kg], Körpergröße [cm], Ursache des ARDS, relevante Grunderkrankungen und Nebendiagnosen, APACHE II-Score bei Aufnahme, Lung Injury Score vor ECMO-Anschluss, Dauer der Beatmung vor Aufnahme auf die Station 8i [Tage], Art und Reihenfolge des extrakorporalen Lungenunterstützungsverfahrens, Zeitpunkt des ECMO-Anschlusses nach Aufnahme [Tage], Dauer der Beatmung vor 1. BL unter ECMO [Tage], ECMO-Dauer [Tage] und Abschluss, Dauer des Aufenthaltes auf der Intensivstation [Tage], Überleben, Anzahl der durchgeführten Bauchlagen [Anzahl] insgesamt und unter ECMO-Therapie [Anzahl].

### 3.5.1 Messzeitpunkte

Zur Beschreibung des ECMO-Anschlusses in Bezug auf Indikation und Effekt der ECMO wurden Daten zu Gasaustausch und Hämodynamik vor und nach Anschluss erhoben. Zur Erfassung der Effekte der Bauchlagerung bezüglich Gasaustausch, Atemmechanik, Kreislaufveränderungen und Sedierung wurden unten genannte Parameter für die erste Bauchlagerung (1. Prozedur) und zweite Bauchlagerung (2. Prozedur) unter ECMO zu folgenden Zeitpunkten erfasst:

- pre-BL: vor Bauchlage (15-180 min vor Bauchlagerung in Rückenlage)
- in-BL: während Bauchlage (nach >180 min Bauchlagerung)
- post-BL: nach Bauchlage (nach Umlagerung in Rückenlage nach Bauchlagerung)

Beim Vorliegen von ECMO-Membranwechseln zwischen diesen 3 Zeitpunkten einer Bauchlage wurden die Parameter der nächstfolgenden Bauchlage des Patienten ausgewertet.

### 3.5.2 Parameter

#### 3.5.2.1 Komplikationen

Für alle Behandlungstage, an denen Patienten während der ECMO-Therapie Bauchlagerung erhielten, wurden das automatisch geführte Patientendatenmanagementsystem (PDMS)



COPRA® und die papiergestützte Krankenakte bezüglich Komplikationen ausgewertet, die im zeitlichen Zusammenhang mit der Bauchlage aufgetreten sind.

Zur Erkennung von Kreislaufkomplikationen wurde die automatisch geführte Dokumentation im PDMS COPRA® auf Seite 1 ausgewertet: Mittlerer arterieller Druck (MAP [mmHg]), Herzfrequenz [1/min], mittlerer pulmonalarterieller Druck ( $PAP_{mean}$ , [mmHg]), Katecholamindosierung [ $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ ].

Für die typischen Komplikationen der Lagerungstherapie wie die Dislokationen von Beatmungstuben und Kathetern wurden die Pflegeberichte und die Freitextberichte der ärztlichen Mitarbeiter ausgewertet (COPRA® Seite 3). Außerdem wurden die Katheterliegetage anhand der Katheterdokumentation ausgewertet, um Neuanlagen wegen Verlust oder Katheterwechsel zu erheben, auch wenn diese nicht im Freitext in der Pflegedokumentation dokumentiert waren (COPRA® Seite 8).

Als Komplikationen der Bauchlage unter ECMO wurden erfasst:

- Diskonnektion und Dislokation am Beatmungssystem wie z.B. Tubus, Trachealkanüle und Beatmungsschläuche
- Dislokationen von intravasalen Kathetern (ZVK, PAK, arterielle Kanülen, Dialysekatheter und ECMO-Kanülen)
- Dislokationen von Thoraxdrainagen
- Dislokationen von Ernährungssonden
- Sättigungsabfälle von mindestens 2% innerhalb der ersten 30 Minuten nach Umlagerung auf den Bauch. Die Sättigungsabfälle wurden weiterhin unterschieden in Sättigungsabfälle auf >90%, <90%, <85% oder <80%. Die Dokumentation wurde nach möglichen Ursachen für diese Sättigungsabfälle untersucht.
- Als Blutdruckabfall in Zusammenhang mit der Umlagerung wurde ein Abfall des systolischen Blutdruckes um mehr als 20% gewertet, der innerhalb der ersten 30 Minuten nach Umlagerung in Bauchlage auftrat.

- Als Bradykardie wurden eine Herzfrequenz  $<60/\text{min}$  oder Frequenzabfälle um mehr als 50% der Ausgangsfrequenz innerhalb der ersten 30 Minuten nach Umlagerung in Bauchlage gewertet.
- Als Abbruch der Bauchlage wurde eine Bauchlagerung mit einer Dauer unter 4 Stunden gewertet. Die Dokumentation wurde nach Ursachen für den vorzeitigen Abbruch der Lagerung ausgewertet.
- Dokumentierte Blutungen an Drainagen und Kathetern wie z.B. Tracheostoma, ECMO-Kanülen, Thoraxdrainagen und ZVKs an Tagen mit Bauchlagen

### 3.5.2.2 Effekte auf den Gasaustausch und die Atemmechanik

Zur Beurteilung der Veränderungen der Oxygenierung wurden der Oxygenierungsindex ( $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ -Quotient [mmHg]), der Pumpenfluss der ECMO [l/min], der positive endexpiratorische Druck (PEEP [cmH<sub>2</sub>O]) und der inspiratorische Spitzendruck (PIP [cmH<sub>2</sub>O]) erhoben.

Die Werte der Blutgasanalysen und die Beatmungsparameter werden automatisch in COPRA® übertragen. Zur Beurteilung der CO<sub>2</sub>-Elimination wurden der arterielle CO<sub>2</sub>-Partialdruck ( $\text{PaCO}_2$  [mmHg]), der arterielle pH-Wert und der Gasfluss an der ECMO [l/min] ausgewertet.

Als Parameter zur Beurteilung der Atemmechanik wurde das Tidalvolumen bezogen auf das ideale Körpergewicht dargestellt. Die Ermittlung des idealen Körpergewichts erfolgte nach folgenden Formeln:

Männer: "predicted body weight" =  $50 + 0.91 * (\text{Körpergröße in cm} - 152,4)$

Frauen: "predicted body weight" =  $45.5 + 0.91 * (\text{Körpergröße in cm} - 152,4)$

Die Beatmungsparameter wurden durch das Beatmungsgerät (Evita 4, Fa. Dräger) erfasst und automatisch in COPRA® übertragen. Folgende Parameter wurden aus COPRA® erhoben: dynamische Compliance des respiratorischen Systems ( $\text{Comp}_{\text{dyn}}$  [ml/mbar]), Tidalvolumen/pbw ( $\text{Vt/pbw}$  [ml/kg]), Atemfrequenz ( $\text{Af}$  [/min] (inklusive spontaner Atemzüge)), Atemminutenvolumen ( $\text{AMV}$  [l/min]) und Spontanatmung ( $\text{AMV}_{\text{sp}}$  [l/min]).

Zur Beschreibung der Response auf Bauchlagerung wurde für jeden Patienten die Veränderung des  $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ -Quotienten nach Bauchlage (post-BL, in RL) im Vergleich zum Ausgangswert vor Bauchlage (pre-BL) in % angegeben. Als positive Response auf die Bauchlagerung wurde eine Verbesserung des  $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ -Quotienten von mehr als 20% gewertet.

### 3.5.2.3 Beurteilung der Kreislaufparameter

Zur Beurteilung möglicher Kreislaufeffekte durch die Lagerungstherapie wurden folgende Parameter aus COPRA® zu den festgelegten Messzeitpunkten erfasst: Mittlerer arterieller Druck (MAP [mmHg]), Herzfrequenz (Hf [1/min]), mittlerer pulmonalarterieller Druck ( $\text{PAP}_{\text{mean}}$  [mmHg]) und die Katecholamindosierungen [ $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ ].

### 3.5.2.4 Erfassung der Medikamente für die Analgosedierung

Standardmedikamente zur Anxiolyse auf der Station 8i sind Benzodiazepine (Midazolam und Lorazepam) in Kombination mit Opioiden (Fentanyl, Sufentanil, Morphin und Piritramid) zur Schmerztherapie. Eine Relaxierung der Patienten wird nicht standardmäßig durchgeführt. Die Gabe der Medikamente wird manuell in COPRA® eingetragen.

## 3.6 Statistische Auswertung

Nach explorativer Datenanalyse und Untersuchung der Parameter auf Normalverteilung erfolgte die Darstellung der Daten als Median und IQR (Interquartile range zwischen dem 25. und dem 75. Perzentil). Um den Effekt der ECMO darzustellen, erfolgte ein Vergleich der entsprechenden Parameter vor und nach ECMO-Anschluss. Bei der Prüfung des Effektes der Bauchlage [BL] auf die pulmonale Oxygenierung wurden die Werte der ersten beiden Bauchlagen zu den Zeitpunkten vor BL, während BL und nach BL miteinander verglichen.

Die Effekte in Bezug auf die Zeit wurden mit der multivariaten nicht-parametrischen Analyse für longitudinale Daten [MANOVA] in einem 2-faktoriellen Design (erster (abhängiger) Faktor mit Wiederholungen: Prozedur [Wiederholung der gesamten Positionen], zweiter (abhängiger) Faktor mit Wiederholungen: Position [vor, während, nach BL]) mit cross-over untersucht. Dafür wurden alle Zeitpunkte simultan in Form der dazugehörigen Response-Kurve verglichen. Beim Faktor Position wurde untersucht, ob die Position (RL (pre-BL), BL (in-BL) und RL (post-BL)) einen Einfluss auf die betrachteten Parameter hat. Beim Faktor Prozedur wurde untersucht, ob

sich die betrachteten Parameter zwischen der ersten und der zweiten Prozedur (Bauchlagerung) unterscheiden. Dementsprechend wurden zwei Hypothesen in Bezug auf Unterschiede separat geprüft:

- (1) Unterschiede zwischen den Positionen (über alle Prozeduren)
- (2) Unterschiede zwischen den Prozeduren (über alle Positionen)

Desweiteren wurde eine Hypothese in Bezug auf Interaktionen zwischen den beiden Faktoren geprüft, nämlich ob sich Effekte des Positionswechsels zwischen den zwei Prozeduren unterscheiden.

Unterschiede zwischen einzelnen Zeitpunkten wurden mit dem nicht-parametrischen exakten Wilcoxon-Test für zwei verbundene Stichproben untersucht.

Ein zweiseitiger  $p$ -Wert  $< 0,05$  wird als statistisch signifikant angenommen. Alle statistischen Tests müssen im Rahmen einer explorativen Datenanalyse verstanden werden. Daher wurde auf eine Korrektur des Signifikanzniveaus für Mehrfachtestung verzichtet.

Die statistischen Auswertung erfolgte mit IBM© SPSS© Statistics, Version 20, © Copyright 1989, 2010 SPSS Inc., und SAS, Version 9.1, Copyright© by SAS Institute, Inc., Cary, NC, USA. Die Graphiken wurden mit R for Windows GUI, R version 3.0.2 (2013-09-25), Copyright (C) 2013 The R Foundation for Statistical Computing erstellt.

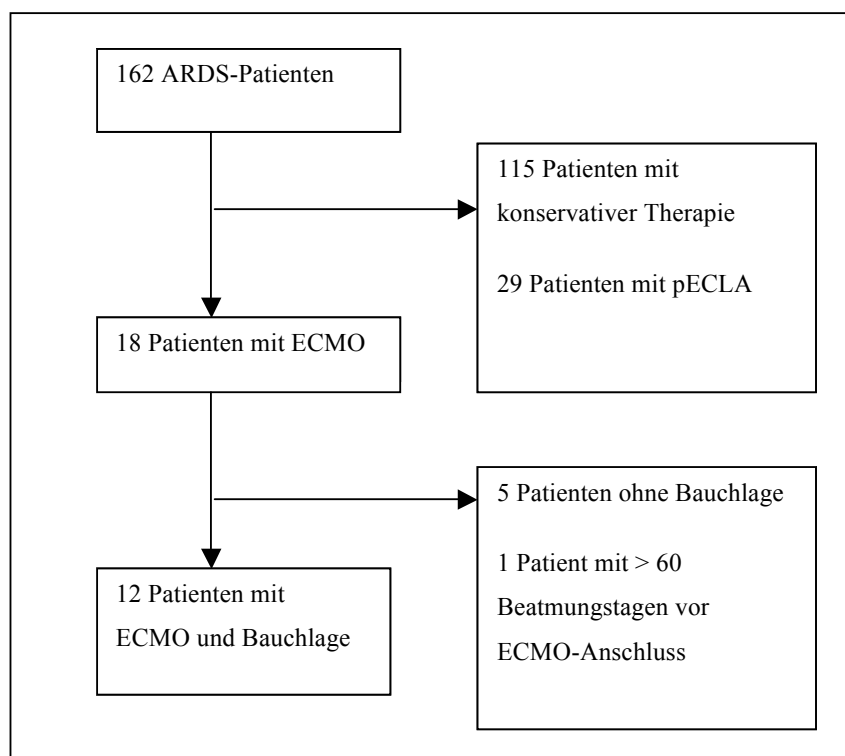
## 4 Ergebnisse

### 4.1 Patienten

Im Zeitraum von 2002 bis 2007 wurden auf der Intensivstation 8i des Campus Virchow-Klinikums der Klinik für Anästhesiologie mit Schwerpunkt operative Intensivmedizin der Charité-Universitätsmedizin Berlin 162 Patienten mit der Aufnahme- und/oder Entlassungsdiagnose ARDS behandelt. Von diesen wurden im oben genannten Zeitraum 18 Patienten mit ECMO behandelt, 7 dieser Patienten erhielten ECMO- und pECLA-Therapie. 13 der 18 Patienten wurden während ECMO mit Bauchlagerung behandelt.

5 der 18 Patienten wurden ausgeschlossen, da sie unter ECMO-Therapie keine Bauchlage hatten: Ein Patient mit Pneumonie verstarb 30 Minuten nach ECMO-Anschluss im septischen Schock mit Multiorganversagen. Eine Patientin mit ARDS bei Dermatomyositis erhielt bei Krampfanfällen und Verdacht auf erhöhten intrakraniellen Druck keine Bauchlage, im CCT ließ sich eine intrakranielle Blutung mit Mittellinienverlagerung nachweisen, bei insgesamt infauster Prognose erfolgte die Therapieeinstellung. Bei einem Patienten mit Verdacht auf schwere infektgetriggerte Autoimmunvaskulitis wurde die geplante Bauchlage wegen zunehmender rechtsventrikulärer Belastung und Anlage eines zweiten venös-arteriellen Bypasses über die ECMO aufgeschoben und wegen nachfolgender Reanimation mit letalem Ausgang nicht durchgeführt. Ein Patient mit ARDS postoperativ nach Lebertransplantation erhielt unter ECMO eine Bauchlage, die nach 30 Minuten wegen Instabilität des Kreislaufes und des Gasaustausches abgebrochen wurde. Trotz mehrfacher Reanimation war der Patient nicht zu stabilisieren und verstarb im septischen Schock mit Multiorganversagen. Ein Patient mit akuter infektexazerbierter respiratorischer Insuffizienz bei Mukoviszidose erhielt die ECMO-Therapie als Überbrückungsverfahren bis zur Lungentransplantation. Er erhielt als Lagerungstherapie wechselnde überdrehte Seitenlagerung zur Sekretmobilisation. Ziel war es, den Patienten bei RASS-Werten um -2 bis -1 spontan mitatmen zu lassen. Von den 13 Patienten mit Bauchlage und ECMO wurde ein Patient ausgeschlossen, der primär mit einem akuten Lungenversagen erkrankt war, zum Zeitpunkt des ECMO-Anschlusses aber bereits 180 Tage beatmet war und fortgeschrittene Lungenparenchymveränderungen aufwies (Abbildung 2).

Abbildung 2 : Flussdiagramm zum Ein- und Ausschluss der Patienten



ARDS= acute respiratory distress syndrome, ECMO= Extrakorporale Membranoxygenierung, pECLA= pumpenfreie extrakorporale Lungenunterstützung

12 Patienten mit ECMO und Bauchlage wurden ausgewertet ( 9 männlich, 3 weiblich). Das Alter bei Aufnahme lag im Median bei 26,5 Jahren (IQR: 17,5-45,5 Jahre). Auslöser für das ARDS war bei 83,3% der Patienten eine Pneumonie (Tabelle 2). Vier Patienten hatten Grunderkrankungen, die eine medikamentöse Immunsuppression erforderlich machten. Der APACHE II-Score zum Zeitpunkt der Aufnahme auf die Station 8i betrug im Median 25,5 Punkte (IQR: 20,5-30 Punkte).

Vor Aufnahme auf die Station 8i wurden die Patienten im Median 6 Tage beatmet (IQR: 1-9 Tage). Die Patienten hatten im Median 10 Tage ECMO-Therapie (IQR: 6,3-15,5 Tage). Die Patienten erhielten insgesamt im Median 8,5 Bauchlagen (IQR: 7-13,8 Bauchlagen), darunter im Median 6 Bauchlagen unter ECMO (IQR: 4-8 Bauchlagen). Die 1. Bauchlage unter ECMO-Therapie fand im Median nach 8 Beatmungstagen statt (von der Intubation im zuweisenden Krankenhaus inklusive externer Beatmungstage gerechnet) (IQR: 5-21 Tage).

Von den 12 Patienten konnten 8 erfolgreich von der ECMO abgeschlossen werden, davon wurden 2 Patienten über pECLA von der ECMO entwöhnt und 4 verstarben unter ECMO-Therapie. Davon waren 3 Patienten „Bridging-for-Transplantation“ für eine Lungentransplantation und erhielten kein Organangebot. Insgesamt verstarben 6 der 12 Patienten. Der Aufenthalt der 12 Patienten auf der Station 8i betrug im Median 34,5 Tage (IQR: 25-45,8 Tage).

**Tabelle 2 : Patientencharakteristika**

Pat.	Alter [Jahre]	Geschl. [m/w]	Ursache des ARDS	relevante Nebendiagnosen	APACHE II-Score	LIS	Beatm.-dauer* [Tage]	ECMO-Dauer [Tage]	BL mit ECMO [n]	ITS-Dauer [Tage]
1	47	m	Pneumonie		42	3,75	2	8	6	21
2	61	m	Pneumonie		11	3,75	8	10	6	48
3	17	m	Pneumonie	chronisch subdurales Hämatom §	n.v.	4	15	10	8	34
4	33	m	Pneumonie	postm.: Pankreaskopfnekrose	19	3,75	8	7	4	29
5	16	m	Pneumonie		n.v.	4	7	16	13	112
6	20	m	ARDS nach pulmonalarterieller Blutung, Hämatothorax	Skoliose bei Shprintzen-Goldberg-Kraniosynostose-Syndrome, Z.n. Korrekturspondylodese	29	3,5	7	14	6	49
7	41	f	Resp.Insuff. + Reanimation nach Sectio Caesarea	HELLP-Syndrome, chron. Hepatitis B	24	4	5	5	5	37
8	19	f	Pneumonie	Otitis Media, Peri-Myokarditis	21	3,75	3	6	4	35
9	47	m	Pneumonie	Methotrexatinduzierte Pneumonitis bei chron. Arthritis	27	3,25	43	15	2	28
10	20	m	Pneumonie	Z.n ALL +allog. Stammzell-TX+Radiatio+ Busulfan, Lungenfibrose	27	4	21	22	8	24
11	35	m	Pneumonie	Hodentumor, Z.n. Polichemotherapie, V.a. Bleomycin-induzierte Lungenfibrose	33	3,75	>21*	4	2	24
12	15	f	Pneumonie/systemische CMV-Infektion	Trachealruptur, CMV-Colitis, Colitis ulcerosa	22	3,75	21	25	10	39

Pat. = Patient, Geschl. = Geschlecht, m = männlich, w = weiblich, ARDS = acute respiratory distress syndrome, APACHE II = Acute Physiology And Chronic Health Evaluation II-Score bei Aufnahme, LIS = Lung Injury Score vor ECMO-Anschluss, \* Beatmungsdauer (Tage) vor 1. BL unter ECMO, \*bei Patient 11 war der Zeitpunkt der Intubation nicht zu erheben, hier ist mit 21 Beatmungstagen die Dauer der maschinellen Beatmung in der Charité angegeben, n = Anzahl, BL = Bauchlage, ECMO = Extrakorporale Membranoxygenierung, n.v. = nicht vorhanden, § = Intrakranielle Druckmessung

## **4.2 Anschluss an die Extrakorporale Membranoxygenierung (ECMO)**

Der ECMO-Anschluss erfolgte im Median 2 Tage nach Aufnahme auf die Station 8i (IQR: 1-10,8 Tage). Die Patienten hatten vor Anschluss an die ECMO einen Oxygenierungsindex ( $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ ) von im Median 48 mmHg, der  $\text{PaCO}_2$  war im Median 56 mmHg unter einer maschinellen Beatmung mit einem PEEP von 18 cmH<sub>2</sub>O und einem Beatmungsspitzenruck von 39 cmH<sub>2</sub>O. Die dynamische Compliance des respiratorischen Systems betrug im Median 26 ml/mbar und das Tidalvolumen/predicted body weight 5,4 ml/kg. Patientin Nr. 7 wurde mit ECMO aus einem anderen europäischen Zentrum aus Kapazitätsgründen übernommen. Bei dieser Patientin wurden als Ausgangswerte vor ECMO entsprechende Werte bei Aufnahme auf die Station 8i beim Pumpenwechsel erhoben. Die Patienten Nr. 9, 10 und 11 hatten zuerst pECLA, hier zählte der Umbau zur ECMO bzw. der Einbau einer Rollerpumpe als ECMO-Beginn. Die Werte der Beatmungs- und Kreislaufparameter vor und nach ECMO-Anschluss sind für alle 12 Patienten in der Tabelle 3 aufgeführt. Die Werte vor ECMO-Anschluss wurden im Median 6 h vor ECMO-Anschluss (IQR: 2,5-10,5 h) und die Werte nach ECMO-Anschluss nach im Median 5,5h (IQR: 3-6 h) ermittelt.

Nach Anschluss an die ECMO betrug der ECMO-Pumpenfluss im Median 2,8 l/min und der Gasfluss 3,3 l/min. Dabei lagen der Oxygenierungsindex ( $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ ) im Median bei 77 mmHg, der  $\text{PaCO}_2$  im Median bei 47 mmHg unter einer maschinellen Beatmung mit einem PEEP von 18 cmH<sub>2</sub>O und einem Beatmungsspitzenruck von 35,5 cmH<sub>2</sub>O (Mediane). Die dynamische Compliance des respiratorischen Systems beträgt im Median 17 ml/mbar und das Tidalvolumen/predicted body weight 3,2 ml/kg.



**Tabelle 3 : Parameter vor und nach Anschluss an die ECMO für alle 12 Patienten (Mediane und IQR)**

Patient	ECMO	PaO <sub>2</sub> /FiO <sub>2</sub> [mmHg]	PaCO <sub>2</sub> [mmHg]	Vt/pbw [ml/kg]	AMV [l/min]	PEEP [cmH <sub>2</sub> O]	PIP [cmH <sub>2</sub> O]	Comp dyn [ml/ mbar]	MAP [mmHg]	Hf [1 /min]	PAPmean [mmHg]	Dobu [µg/kg/min]	NA [µg/kg/min]
1	vor	79	64	5,6	6,2	25	39	32	83	90	42	1,5	0,3
	unter	100	49	3,12	3,5	25	37	23	92	95	35	1,5	0,37
2	vor	53	102	7,1	9,7	23	42	34	60	125	44	6,4	0,32
	unter	71	72	8,52	12	23	42	40	77	130	40	4,8	0,45
3	vor	31	78	6,8	14	28	58	19	70	130	31	23,8	1,8
	unter	64	35	4,55	4,3	25	45	17	80	114	32	23,8	0,6
4	vor	49	52	7,3	15	28	50	26	62	110	41	12	0,86
	unter	50	41	4,78	5,4	25	43	20	80	98	36	8,3	0,86
5	vor	58	42	11,9	13	20	50	n.v.	110	124	45	3,3	0
	unter	69	48	4,14	4,2	16	32	n.v.	71	102	28	0	0,03
6	vor	34	61	3,7	4,9	10	29	16	83	140	n.v.	14,7	0,1
	unter	47	44	2,92	2,9	16	34	14	108	125	n.v.	9,8	1,2
7	vor	73#	57#	1,4	1,2	17	33	7	97	105	33	0	0,17
	unter	190	45	1,32	1,1	16	33	7	90	105	28	0	0,15
8	vor	89	50	6,7	6,4	18	31	30	86	129	34	3,2	0,58
	unter	255	40	3,34	2,1	18	27	25	86	75	24	3,2	0,26
9	vor	28*	44*	3,1	5,6	14	33	56	97	80	n.v.	3,6	0,02
	unter	49	48	2,22	3,2	14	28	15	70	80	n.v.	6	0
10	vor	45*	37*	1,2	2	16	44	4	113	70	38	0	0
	unter	101	39	0,78	2,3	16	37	3	103	115	31	0	0,04
11	vor	47*	55*	5	7,1	12	39	19	72	60	n.v.	0	0,41
	unter	127	52	2,75	4,5	18	56	8	95	110	n.v.	0	0,32
12	vor	31	95	5,2	6,3	18	34	26	90	130	n.v.	0	0,13
	unter	82	53	6,96	5,4	18	32	27	103	100	n.v.	0	0
Median	vor	48	56	5,4	6,4	18	39	26	85	117	39,5	3,25	0,24
(IQR)		(32-69)	(46-74)	(3,2-7)	(5,1-12,2)	(14,5-24,5)	(33-48,5)	(16-32)	(71-97)	(83-130)	(33,3-43,5)	(0-10,6)	(0,04-0,54)
Median	unter	77	47	3,2	3,9	18	35,5	17	88	103	31	2,35	0,29
(IQR)		(53-120)	(40-51)	(2,4-4,7)	(2,5-5,2)	(16-24,5)	(32-43)	(8-25)	(78-101)	(95-114)	(28-35)	(0-7,7)	(0,03-0,56)
p-Werte (§)	vor- unter	0,002	0,015	0,028	0,012	0,916	0,153	0,046	0,505	0,444	0,017	0,138	0,755

\* Messung unter pECLA, #Messung unter Pumpenstopp, da Übernahme mit ECMO, PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub>= arterieller Sauerstoffpartialdruck/inspiratorische Sauerstoffkonzentration, PaCO<sub>2</sub>= arterieller CO<sub>2</sub>-Partialdruck, Vt/pbw= Tidalvolumen pro predicted body weight, AMV=Atemminutenvolumen, PEEP= positiver endexpiratorischer Druck, PIP= inspiratorischer Spitzendruck, Comp<sub>dyn</sub>= dynamische Compliance des respiratorischen Systems, MAP= mittlerer arterieller Druck, Hf= Herzfrequenz, PAP<sub>mean</sub>=mittlerer pulmonalarterieller Druck, n.v. = nicht vorhanden, Dobu= Dobutamindosierung, NA=Noradrenalinindosierung, §= Wilcoxon -Test

Durch den ECMO-Anschluss ließ sich eine signifikante Erhöhung des  $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ -Quotienten und eine signifikante Senkung des arteriellen  $\text{CO}_2$ -Partialdrucks erreichen (siehe p-Werte in Tabelle 3). Das Tidalvolumen ( $V_t/\text{pbw}$ ) und das Atemminutenvolumen nahmen signifikant ab. Die Abnahme des PIP und der Atemfrequenz nach ECMO-Anschluss erreichten keine Signifikanz. Die berechnete dynamische Compliance nahm mit signifikanter Reduktion des Atemzugvolumens und der nicht signifikanten Reduktion des PIPs nach ECMO-Anschluss signifikant ab. Der Anteil der Spontanatmung am Atemminutenvolumen blieb gleich. Die verabreichte Dosis iNO wurde im Median erhöht, erreichte jedoch keine Signifikanz. Der mittlere arterielle Blutdruck und die Herzfrequenz veränderten sich nicht signifikant (Tabelle 3). Der mittlere pulmonalarterielle Druck nahm nach ECMO-Anschluss signifikant ab. Die Menge des applizierten Noradrenalins war nach ECMO-Anschluss unverändert, die Dobutamindosierung wurde reduziert, erreichte aber nicht das Signifikanzniveau.

### 4.3 Bauchlagerung

Die 1. Bauchlage unter ECMO fand im Median 0,5 Tagen nach ECMO-Anschluss (IQR: 0-1,8 Tage) und die 2. Bauchlage im Median 2 Tage (IQR: 1,3-4,5 Tage) nach ECMO-Anschluss statt.

Die Dauer der Bauchlagerung betrug bei der 1. Bauchlage im Median 7,5 h (IQR: 7-8,4 h) und bei der 2. Bauchlage im Median 8,6 h (IQR: 7,4-9,7 h).

Die Parameter zur Beurteilung der Effekte auf den Gasaustausch und auf die Hämodynamik wurden während der 1. Bauchlage (in-BL) nach im Median 4,6 h Bauchlagerung (IQR: 4-5,8 h) und während der 2. Bauchlage (in-BL) nach 5h Bauchlagerung (IQR: 4,5-5,4 h) erfasst. Der Zeitpunkt der Datenerhebung nach Zurückdrehen in die Rückenlage (post-BL) fand nach der 1. Bauchlage im Median nach 3,8 h Rückenlage (IQR: 2,3-4,4 h) und in der 2. Bauchlage nach 4 h Rückenlage (IQR: 3,8-4,6 h) statt.

Bei 2 Patienten (Patient 2 und 8) fand jeweils während der zweiten Bauchlage ein Oxygenatorwechsel statt, es wurde daher bei beiden Patienten die dritte Bauchlage ausgewertet.

### 4.4 Komplikationen der Bauchlagerung

Es wurden 74 Behandlungstage mit Bauchlagerung unter ECMO nach Komplikationen untersucht. Dabei kam es zu keiner Entfernung von Tuben, Trachealkanülen, intravasalen Kathetern (ZVK, ECMO-Kanülen, arterielle Katheter, PAK) und Thoraxdrainagen während der

notwendigen Lagerungsmanöver. Katheterneuanlagen waren nicht notwendig, weil ein Katheter disloziert war. Bei einem Patienten (Patient 1) wurde durch die Bauchlagerung die Magensonde akzidentiell entfernt und nach Umlagerung auf den Rücken nach Ende der Bauchlage komplikationslos neu platziert.

Blutungen am Tracheostoma wurden an 10 Bauchlagentagen (13,5% der Bauchlagentage), Blutungen an den ECMO-Kanülen an 11 Bauchlagentagen (14,9%), Blutungen aus ZVK-Einstichstellen an 8 Bauchlagentagen (10,8%) und Blutungen an den Thoraxdrainagen an 10 Bauchlagentagen (13,5%) seitens der Pflege dokumentiert.

Sättigungsabfälle um 2% und mehr nach Umlagerung in Bauchlage wurden zehnmal beobachtet, dabei kam es dreimal zu Sättigungsabfällen auf unter 85% (Tabelle 4). Eine protrahiert verlaufende niedrige Sättigung ( $SpO_2 < 80\%$ ) war nur bei einer Patientin zu beobachten. Diese Patientin hatte eine Trachealruptur auf dem Boden einer nosokomialen Pneumonie bei medikamentöser Immunsuppression bei Colitis ulcerosa. Die Beatmungsdrücke wurden nicht erhöht, um eine Wundheilung im Bereich der trachealen Rekonstruktion zu erreichen. Die ECMO-Flüsse konnten zur Verbesserung der Oxygenation nicht weiter gesteigert werden, so dass niedrige  $PaO_2$ -Werte um 40 mmHg in Bauchlage toleriert wurden (Tabelle 4, Patientin 12).

Ein Blutdruckabfall nach Umlagerung in Bauchlage um mehr als 20% systolisch im Vergleich zur Ausgangssituation wurde siebenmal beobachtet. Davon stabilisierte sich in drei Fällen der Blutdruck spontan, in vier Fällen wurden kurzzeitig die Katecholamindosierungen erhöht bzw. in einem Fall zusätzlich Atropin verabreicht und damit der Blutdruckabfall beherrscht. Eine Bradykardie ( $< 60/\text{min}$ ) oder ein Frequenzabfall um mehr als 50% der Ausgangsfrequenz trat bei 3 Bauchlagerungen auf.

Zweimal wurde eine Bauchlage abgebrochen bzw. unterbrochen: Patient 5 wurde bei massiven endobronchialen Blutkoageln und Cuffundichtigkeit in Rückenlage bronchoskopiert und umintubiert. Patient 9 hatte eine akute Lungenarterienembolie und wurde zur Reanimation in Rückenlage gebracht (Tabelle 4).

**Tabelle 4 : Sättigungsabfälle, Blutdruck- und Herzfrequenzabfälle innerhalb der ersten 30 Minuten nach Umlagerung in Bauchlage**

Patient	Sättigungsabfall von >90% auf				Abfall syst. Blutdruck >20% (Abfall in %)	Bradykardie <60/min. oder -50% (Frequenz /min)	Abgebrochene BL
	>90%	<90%	<85%	<80%			
1	1		1 (a)				
2							
3					1(-24%)		
4					1(-22%)		
5		1 (b)			1(-50%) (c) 1(-20%)	1 (30/min.) (c)	1 (b)
6	1					1(62/min) 1(46/min)	
7							
8	1						
9		1 (d)	1(88% >82%) e		1(-20%) (d)		1 (e)
10							
11							
12	1	1 (f)		1(81% >78%) (g)	1 (-24%) 1 (-23%)		

a-g verweisen auf Stellen im Text, die den Sachverhalt detaillierter darstellen

Bei einem Patienten (Patient 1, 4. Bauchlage) wurde nach Umlagerung in Bauchlage die venöse Hergabe (Blutfluss zur ECMO) schlechter und dadurch der Blutfluss über die ECMO reduziert. Dies führte zu einem Sättigungsabfall von 90% auf 84% (Tabelle 4, a). Eine Sättigung von unter 90% bestand für 70 Minuten. In der akuten Situation wurde der inspiratorische Spitzendruck (PIP) von 36 cmH<sub>2</sub>O auf 39 cmH<sub>2</sub>O gesteigert und dadurch kurzfristig das Tidalvolumen erhöht. Nach Lagerungsoptimierung erreichte der Blutfluss an der ECMO wieder den Ausgangswert vor Bauchlagerung. Dadurch konnten die Spitzendrücke wieder auf Ausgangsniveau gesenkt werden. Die Bauchlage wurde für insgesamt 7,5 Stunden durchgeführt, die Sättigungen lag im weiteren Verlauf der Bauchlage über 93%.

Unmittelbar nach Umlagern des Patienten (Patient 5) auf den Bauch (3. Bauchlage) kam es zu einem Sättigungsabfall von 91% auf 89% (Tabelle 4, b). Dieser Patient hatte unter ECMO-Therapie zwei Tage zuvor eine Lungenarterienembolie mit der Notwendigkeit einer Lysetherapie erlitten. Komplizierend traten im Rahmen der Lysetherapie endotracheale Blutungen auf, die Bronchoskopien zur Entfernung von endobronchialen Koageln notwendig machten, Bauchlagen wurden u.a. zur Sekretdrainage durchgeführt. Bei einer anhaltenden peripheren Sättigung <90% und kleinen Tidalvolumina wurde in Bauchlage bronchoskopiert, hierbei fand sich eine Cuffundichtigkeit, die trotz Erhöhung des Cuffdruckes nicht zu beheben war. Der Patient wurde zurück auf den Rücken gelagert (Tabelle 4, b), auf einen Tubus mit größerem Innendurchmesser umintubiert und nochmals bronchoskopiert. Schließlich wurde der Patient erneut in Bauchlage verbracht und hatte für die restliche Dauer der Bauchlage eine pulsoxymetrisch gemessene Sättigung von über 94%. Beim selben Patienten kam es bei der Umlagerung für die 9. Bauchlage zu einer Bradykardie bis 30/min und einem Blutdruckabfall um 50% systolisch (Tabelle 4, c). Nach sofortiger Gabe von Atropin und Dobutamin normalisierte sich die Kreislaufsituation innerhalb von wenigen Minuten und die Bauchlage konnte fortgesetzt werden. Dieses Ereignis wurde als vagale Reaktion während der Umlagerung gewertet, z.B. durch Manipulationen im Bereich des Tracheostomas.

Nach Lagerung auf den Bauch (2. Bauchlage) nahmen bei einem weiteren Patienten (Patient 9) die ECMO-Blutflüsse akut ab. Gleichzeitig wurde ein Sättigungsabfall von 92% auf 89% registriert. Der systolische Blutdruck fiel dabei um 20%, die Herzfrequenz stieg von 77 auf 93 /min und die Noradrenalin dosierung wurde akut von 0,43 µg/kg/min auf 0,67 µg/kg/min gesteigert (Tabelle 4, d). Durch Lagerungskorrektur konnten der ECMO-Blutfluss verbessert und die Noradrenalin dosierung wieder reduziert werden. Der Patient verblieb weiter in Bauchlage und hatte 15 Minuten später eine pulsoxymetrische Sättigung (SpO<sub>2</sub>) von 94%. Der gleiche Patient bot vor der 3. Bauchlage einen marginalen Gasaustausch (SpO<sub>2</sub> von 88%). Nach Umlagern in Bauchlage (3. Bauchlage) kam es zum akuten Blutdruckabfall, Bradykardie, Sättigungsabfall und den klinischen Zeichen einer oberen Einflusstauung. Im EKG wurde eine Überleitungsstörung erkennbar. Der Patient wurde sofort zur Herzdruckmassage in Rückenlage verbracht (Tabelle 4, e). Nach Stabilisierung der Kreislaufsituation zeigte sich im TEE eine stark eingeschränkte rechtsventrikuläre Funktion und eine thrombusverdächtige Struktur als Ausdruck einer akuten Lungenarterienembolie.

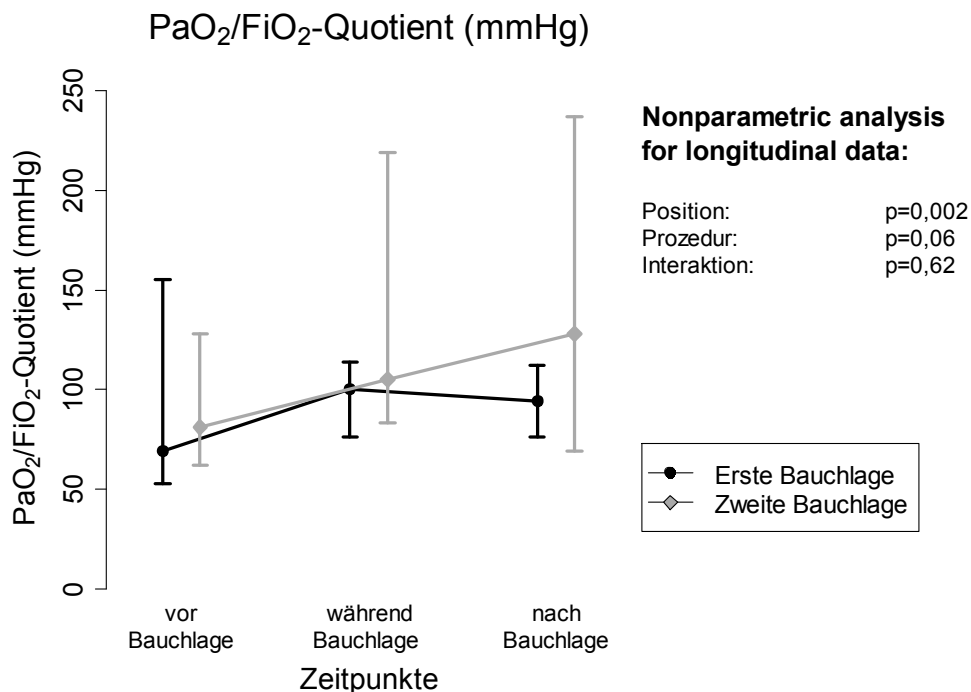
Eine Patientin (Patientin 12) hatte auf dem Boden einer medikamentösen Immunsuppression zur Behandlung einer Colitis ulcerosa eine CMV-Colitis und eine nosokomiale Pneumonie mit schwerer hämorrhagischer Tracheobronchitis und Trachealruptur als Ursache des ARDS erlitten. Die ECMO ermöglichte eine ausreichende Oxygenierung während der chirurgischen Versorgungen und diente dazu, die Beatmungsdrücke zu limitieren. Die Behandlung mit Bauchlagerungen wurde mit dem Ziel der Rekrutierung bei einer anhaltenden Oxygenationsstörung durchgeführt. Nach Umlagerung in Bauchlage kam es bei der 4. Bauchlage (Tabelle 4, f) zum Sättigungsabfall von 91% auf bis zu 86%. Dabei fiel das Tidalvolumen von 166 ml auf 110 ml und die Compliance des respiratorischen Systems von 12 ml/mbar auf 8 ml/mbar. Kompensatorisch konnte keine relevante Steigerung der ECMO-Blutflüsse erreicht werden (von 3,6 l/min auf 3,8 l/min). Die Oxygenation verbesserte sich langsam während der Bauchlage, so dass die pulsoxymetrische Sättigung nach 1,5 h Bauchlage einen Wert von über 90% erreichte. Nach einer erneuten notwendigen chirurgischen Revision der Trachealruptur und marginalem Gasaustausch ( $SpO_2 = 81\%$ ,  $PaO_2 = 43$  mmHg) bei Tidalvolumina von 50ml wurde notfallmäßig eine weitere Bauchlagerung (9. Bauchlage) zur Verbesserung des Gasaustauschs und Vergrößerung der Tidalvolumina postoperativ durchgeführt. In Bauchlage fiel die Sättigung zunächst weiter ab bis 78% ( $PaO_2 = 37$  mmHg nach 30min) und 76% (nach 1h, tiefster Wert). Das Tidalvolumen fiel von 50ml auf 30ml ab und die Compliance von 5 ml/mbar auf 2 ml/mbar (Tabelle 4, g). Kompensatorisch konnte eine Steigerung der ECMO- Blutflüsse von 3,5 l/min auf 4,5 l/min erreicht werden. Die Gasflüsse wurden von 6 l/min auf 10 l/min erhöht. Der inspiratorische Spitzendruck (30 cmH<sub>2</sub>O) wurde zum Schutz der fragilen Trachea nicht weiter erhöht. Nach 4 Stunden stabilisierte sich der Gasaustausch langsam ( $SpO_2 = 79\%$ ,  $PaO_2 = 44$  mmHg; nach 5h:  $SpO_2 = 84\%$ ,  $PaO_2 = 49$  mmHg).

## 4.5 Effekte der Bauchlage

### 4.5.1 Effekte der Bauchlage auf den Gasaustausch und die Atemmechanik

Durch die Umlagerung in Bauchlage unter ECMO kam es zu einer Veränderung des Gasaustausches. Der  $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ -Quotient stieg während BL an (in-BL) und lag nach Bauchlage (post-BL) deutlich über dem Ausgangsniveau. In der multivariaten nicht-parametrischen Analyse für longitudinale Daten [MANOVA] zeigte sich in Bezug auf den Faktor Position (pre-BL, in-BL, post-BL über alle Prozeduren) eine signifikante Änderung des  $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ -Quotienten ( $p=0,002$ ). Zwischen der 1. und der 2. Prozedur (1. und 2. Bauchlage über alle Positionen) gab es keinen Unterschied bezogen auf den  $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ -Quotienten ( $p=0,06$ ). Zwischen den Faktoren Prozedur und Position gab es keine Interaktionen, das heißt, die Änderung durch die Position unterscheidet sich nicht zwischen den Prozeduren ( $p=0,62$ ) (Abbildung 3).

Abbildung 3 : Die Oxygenierung an Hand des  $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ -Quotienten vor, während und nach Bauchlage



Dargestellt sind Fehlerbalken mit Median und Quartilen (25. + 75. Quartil) für die 1. Prozedur (1. BL, schwarz) und die 2. Prozedur (2. BL, grau).  $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$  = arterieller Sauerstoffpartialdruck/inspiratorische Sauerstoffkonzentration.

Beim paarweisen Vergleich der einzelnen Zeitpunkte der Bauchlage gegeneinander mit dem nicht-parametrischen exakten Wilcoxon-Test zeigte sich in der 2. Prozedur (BL) ein signifikanter Anstieg des  $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ -Quotienten während der Bauchlage (in-BL) und nach Bauchlage (post-BL) (Tabelle 5).

**Tabelle 5 : p-Werte für den paarweisen Vergleich der einzelnen Zeitpunkte der Bauchlage gegeneinander mit dem nicht-parametrischen exakten Wilcoxon-Test für die erste und zweite Prozedur**

PaO <sub>2</sub> /FiO <sub>2</sub> - Quotient	1. Prozedur			2. Prozedur		
	pre-BL_ in-BL	in-BL_ post-BL	pre-BL_ post-BL	pre-BL_ in-BL	in-BL_ post-BL	pre-BL_ post-BL
p-Wert	0,064	0,266	0,569	0,005	0,391	0,009

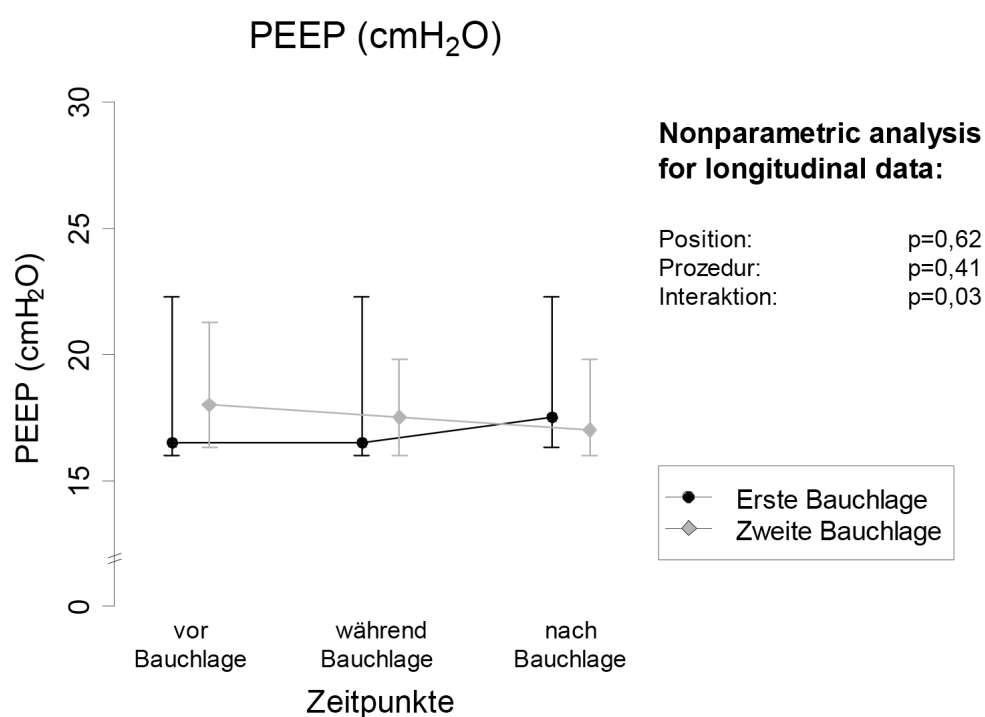
Pre-BL = vor BL in Rückenlage (RL), in-BL = während BL, post-BL = nach BL in RL,  $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$  = arterieller Sauerstoffpartialdruck/inspiratorische Sauerstoffkonzentration

In 14 von 24 (58%) ausgewerteten Bauchlagen gab es eine Verbesserung des  $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ -Quotienten von mehr als 20% (Response) nach Bauchlage (post-BL) im Vergleich zu vor BL (pre-BL). 10 der 12 Patienten waren in mindestens einer der Bauchlagen Responder, wohingegen 2 Patienten keine Responder waren. Während der 1. Prozedur (1. Bauchlage) waren 6 Patienten (50%) Responder. 8 der 12 Patienten (66,7%) waren in der 2. Prozedur (2. BL) Responder. In den 24 ausgewerteten Bauchlagen fiel der  $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ -Quotient bei 6 Patienten, 3 Patienten hatten einen Abfall von mehr als 20%.



Der positive endexpiratorische Druck (PEEP) blieb unverändert. In der multivariaten nicht-parametrischen Analyse für longitudinale Daten [MANOVA] zeigte sich kein Unterschied zwischen den Positionen (pre-BL, in-BL, post-BL über alle Prozeduren). Zwischen der 1. und der 2. Prozedur (über alle Positionen) gibt es ebenfalls keinen Unterschied bezogen auf den PEEP. Zwischen den Faktoren Prozedur und Position wies der PEEP Interaktionen auf, das heißt, er zeigte einen veränderten Verlauf zwischen den Prozeduren: während der ersten Prozedur stieg er an, während er bei der zweiten Prozedur abfiel (Abbildung 4).

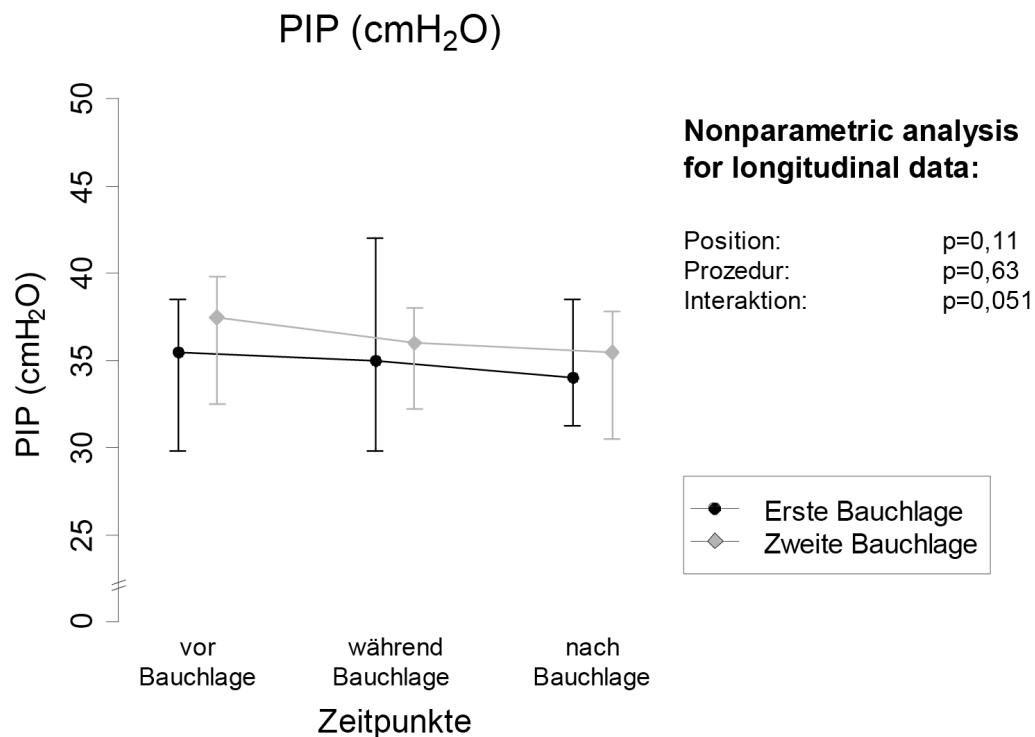
Abbildung 4 : Der positive endexpiratorische Druck (PEEP) vor, während und nach Bauchlage



Dargestellt sind Fehlerbalken mit Median und Quartilen (25. + 75. Quartil) für die 1. Prozedur (1. BL, schwarz) und die 2. Prozedur (2. BL, grau).

Der inspiratorischen Spitzendruck (PIP) veränderte sich nicht. In der multivariaten nicht-parametrischen Analyse für longitudinale Daten [MANOVA] zeigten sich keine Änderungen durch die Position und keine Unterschiede zwischen den Prozeduren. Es ergab sich, wenn auch knapp, kein signifikantes Ergebnis in Bezug auf Interaktionen zwischen den Faktoren Prozedur und Position (Abbildung 5).

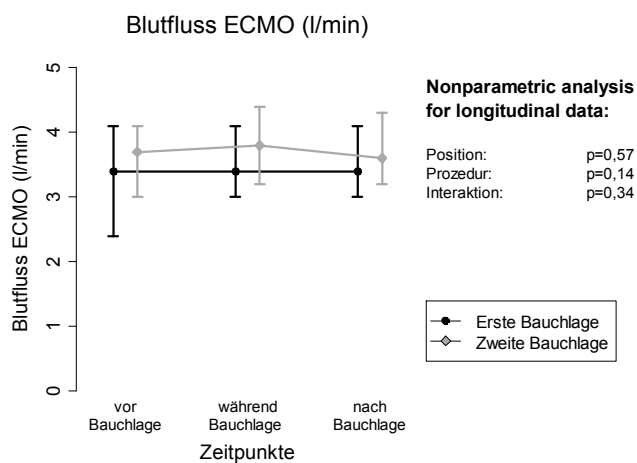
Abbildung 5 : Der inspiratorische Spitzendruck (PIP) vor, während und nach Bauchlage



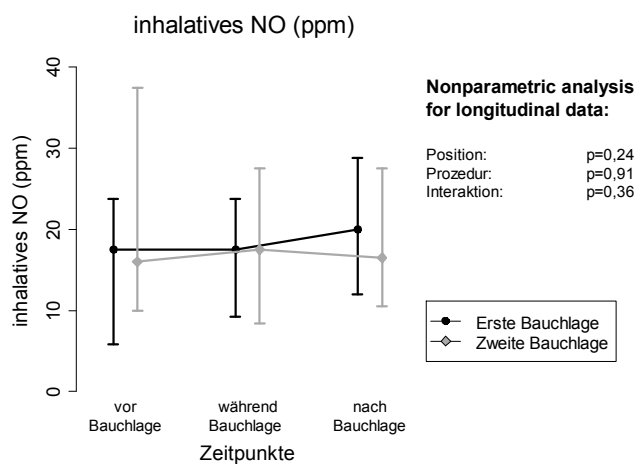
Dargestellt sind Fehlerbalken mit Median und Quartilen (25. + 75. Quartil) für die 1. Prozedur (1. BL, schwarz) und die 2. Prozedur (2. BL, grau).

Die Blutflüsse an der ECMO und die Dosis des inhalativen NOs blieben unverändert. In der multivariaten nicht-parametrischen Analyse für longitudinale Daten [MANOVA] zeigten sich keine Unterschiede in Bezug auf Position, Prozedur und Interaktionen für beide Parameter (Abbildung 6 + Abbildung 7).

**Abbildung 6 : Die Blutflüsse an der ECMO vor, während und nach Bauchlage**



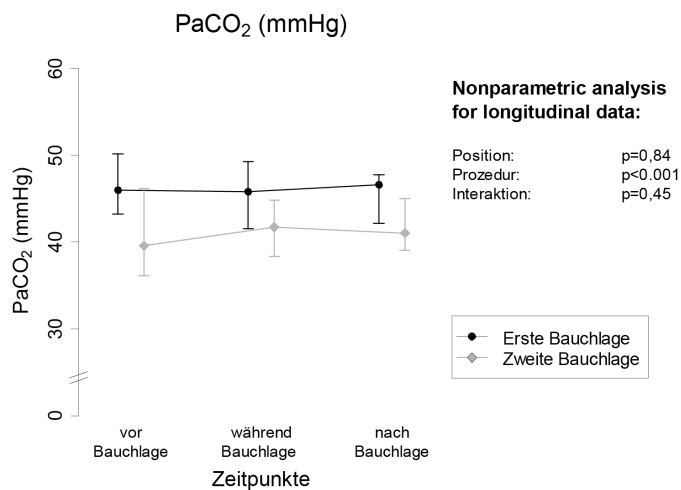
**Abbildung 7 : Die Dosis des inhalatives NOs vor, während und nach Bauchlage**



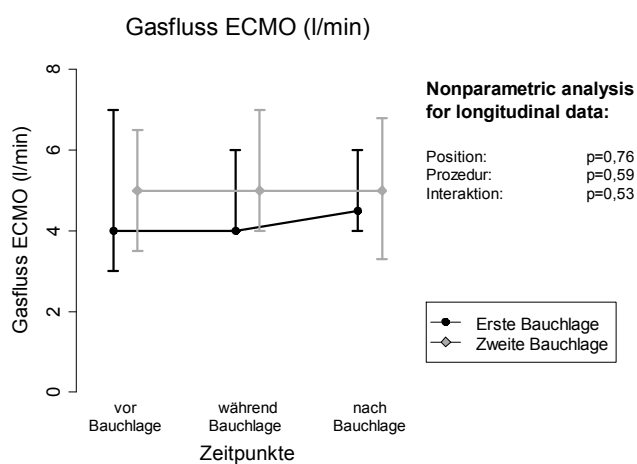
Dargestellt sind Fehlerbalken mit Median und Quartilen (25. + 75. Quartil) für die 1. Prozedur (1. BL, schwarz) und die 2. Prozedur (2. BL, grau).

Der arterielle  $\text{CO}_2$ -Partialdruck ( $\text{PaCO}_2$ ) blieb unverändert zwischen den Positionen, in der multivariaten nicht-parametrischen Analyse für longitudinale Daten [MANOVA] zeigte sich keine Veränderung. In Bezug auf den Faktor Prozedur zeigte der  $\text{PaCO}_2$ -Wert einen signifikanten Unterschied zwischen den Prozeduren: Die  $\text{PaCO}_2$ -Werte liegen bei der 2. Prozedur (Bauchlage) signifikant unter denen der 1. Prozedur. Interaktionen zwischen Prozedur und Position gibt es keine (Abbildung 8). Die Gasflüsse an der ECMO zeigten keine Unterschiede in Bezug auf Position, Prozedur und Interaktionen (Abbildung 9).

**Abbildung 8 : Die arteriellen  $\text{CO}_2$ - Partialdrücke vor, während und nach Bauchlage**



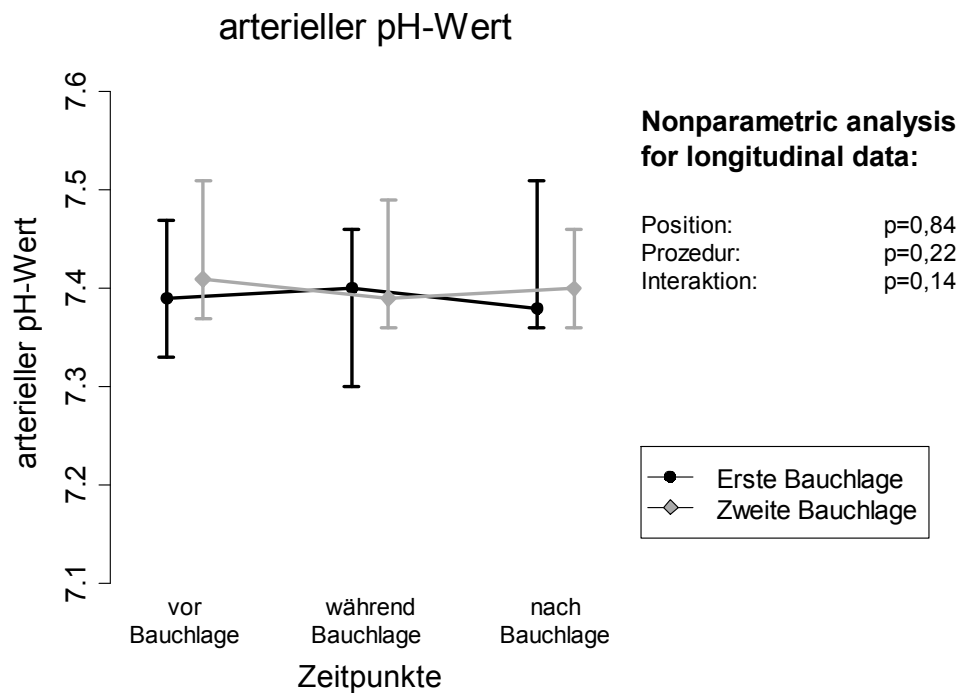
**Abbildung 9 : Die Gasflüsse an der ECMO vor, während und nach Bauchlage**



Dargestellt sind Fehlerbalken mit Median und Quartilen (25. + 75. Quartil) für die 1. Prozedur (1. BL, schwarz) und die 2. Prozedur (2. BL, grau).  $\text{PaCO}_2$ = arterieller  $\text{CO}_2$ -Partialdruck.

Der arterielle pH-Wert blieb unverändert. In der multivariaten nicht-parametrischen Analyse für longitudinale Daten [MANOVA] zeigten sich keine Unterschiede in Bezug Position, Prozedur und Interaktionen (Abbildung 10).

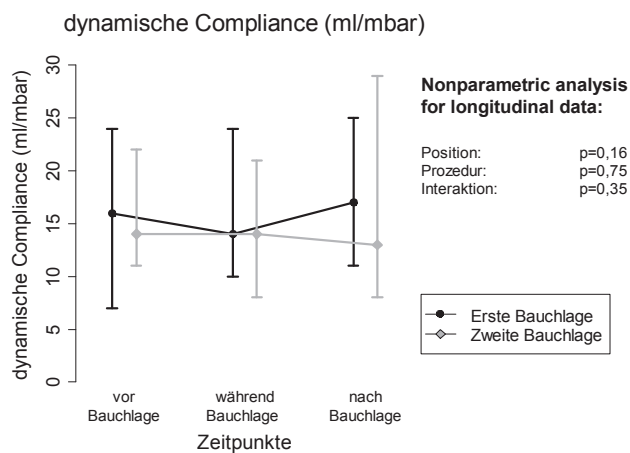
Abbildung 10 : Der arterielle pH-Wert vor, während und nach Bauchlage



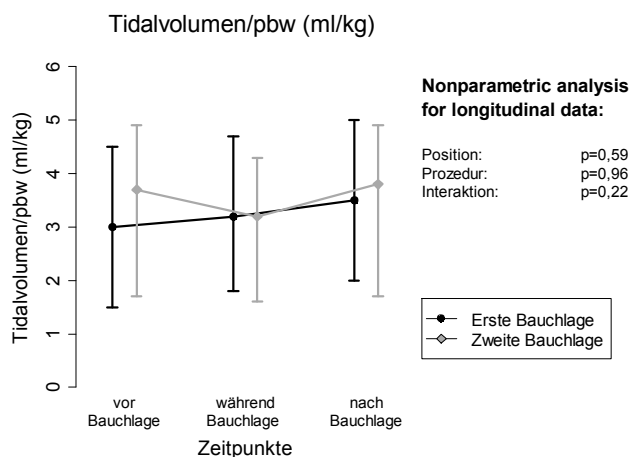
Dargestellt sind Fehlerbalken mit Median und Quartilen (25. + 75. Quartil) für die 1. Prozedur (1. BL, schwarz) und die 2. Prozedur (2. BL, grau).

Die dynamische Compliance des respiratorischen Systems ( $Comp_{dyn}$ ) und das Tidalvolumen bezogen auf das pbw blieben unter der Bauchlagerung unverändert. In der multivariaten nicht-parametrischen Analyse für longitudinale Daten [MANOVA] ergaben sich keine Unterschiede für die Faktoren Position, Prozedur und Interaktionen zwischen den beiden Faktoren für beide Parameter (Abbildung 11 + Abbildung 12).

**Abbildung 11 : Die dynamische Compliance des respiratorischen Systems vor, während und nach Bauchlage**



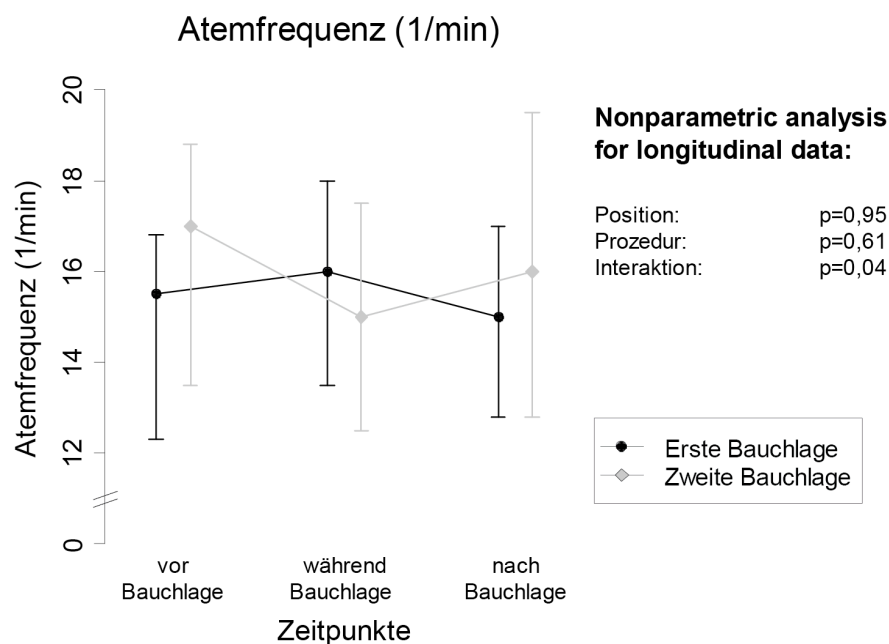
**Abbildung 12 : Das Tidalvolumen pro predicted body weight vor, während und nach Bauchlage**



Dargestellt sind Fehlerbalken mit Median und Quartilen (25. + 75. Quartil) für die 1. Prozedur (1. BL, schwarz) und die 2. Prozedur (2. BL, grau).

Die Atemfrequenz (Gesamtatemfrequenz inklusive spontaner Atemzüge) zeigte in der multivariaten nicht-parametrischen Analyse für longitudinale Daten [MANOVA] keinen Unterschied zwischen den Positionen und den beiden Prozeduren. Die Atemfrequenz zeigte eine Interaktion zwischen den Faktoren Prozedur und Position, das heißt, es zeigte sich ein unterschiedlicher Verlauf zwischen den Prozeduren: während der ersten Prozedur stieg die Atemfrequenz dezent an (in-BL), während sie bei der zweiten Prozedur (in-BL) geringfügig abfiel (Abbildung 13).

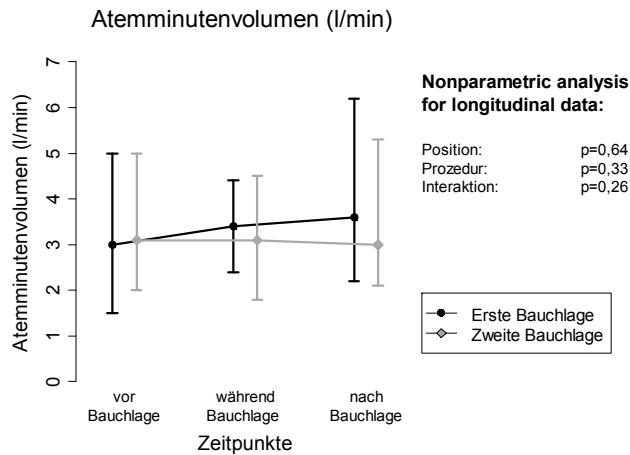
Abbildung 13 : Die Atemfrequenz vor, während und nach Bauchlage



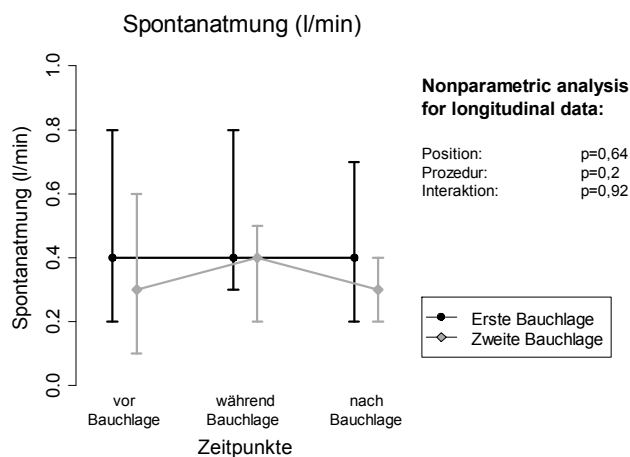
Dargestellt sind Fehlerbalken mit Median und Quartilen (25. + 75. Quartil) für die 1. Prozedur (1. BL, schwarz) und die 2. Prozedur (2. BL, grau).

Das Atemminutenvolumen und die Spontanatmung blieben unverändert und zeigten in der multivariaten nicht-parametrischen Analyse für longitudinale Daten [MANOVA] keine Unterschiede in Bezug auf Position, Prozedur und Interaktionen (Abbildung 14 + Abbildung 15).

**Abbildung 14 : Das Atemminutenvolumen vor, während und nach Bauchlage**



**Abbildung 15 : Die Spontanatmung vor, während und nach Bauchlage**



Dargestellt sind Fehlerbalken mit Median und Quartilen (25. + 75. Quartil) für die 1. Prozedur (1. BL, schwarz) und die 2. Prozedur (2. BL, grau).



### 4.5.2 Effekte der Bauchlage auf die Kreislaufparameter

Der mittlere arterielle Druck (MAP) und die Herzfrequenz (Hf) veränderten sich nicht. In der multivariaten nicht-parametrischen Analyse für longitudinale Daten [MANOVA] waren keine Veränderungen zwischen den Positionen und den Prozeduren nachweisbar. Weiterhin ließen sich keine Interaktionen nachweisen (Abbildung 16 + Abbildung 17).

Abbildung 16 : Der mittlere arterielle Blutdruck vor, während und nach Bauchlage

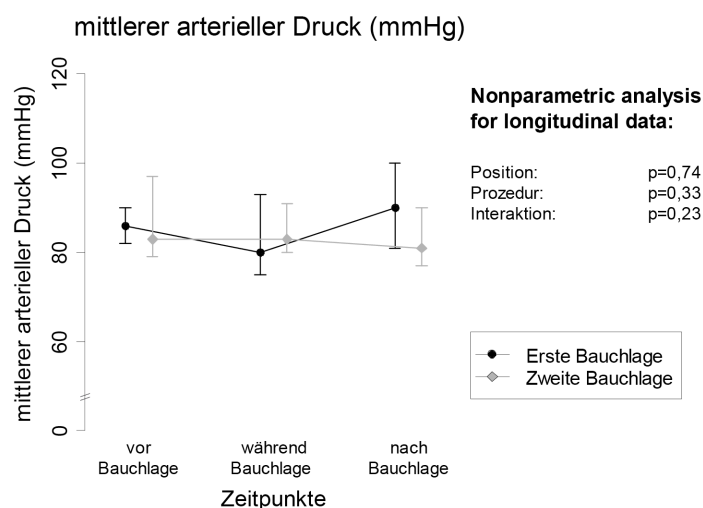
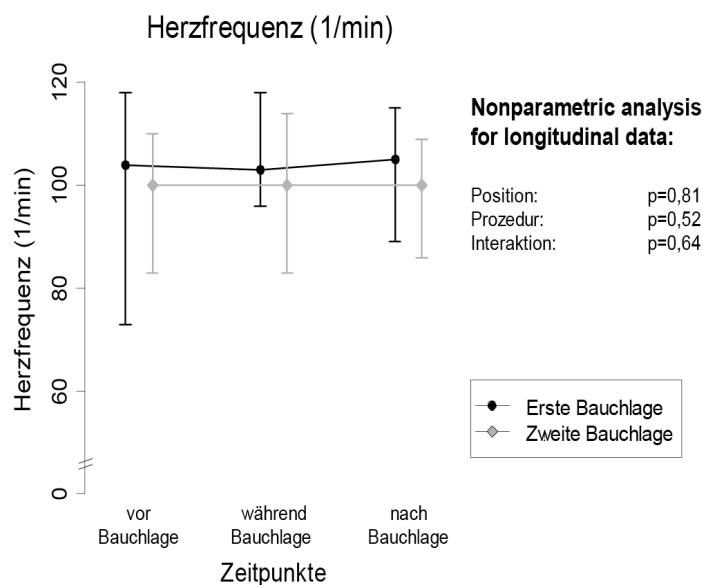


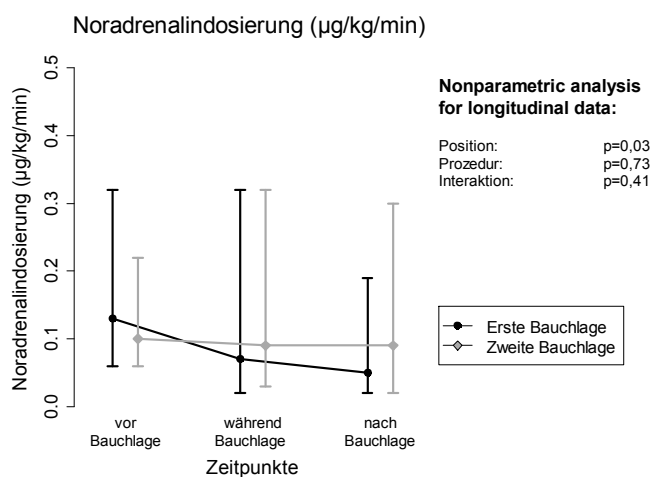
Abbildung 17 : Die Herzfrequenz vor, während und nach Bauchlage



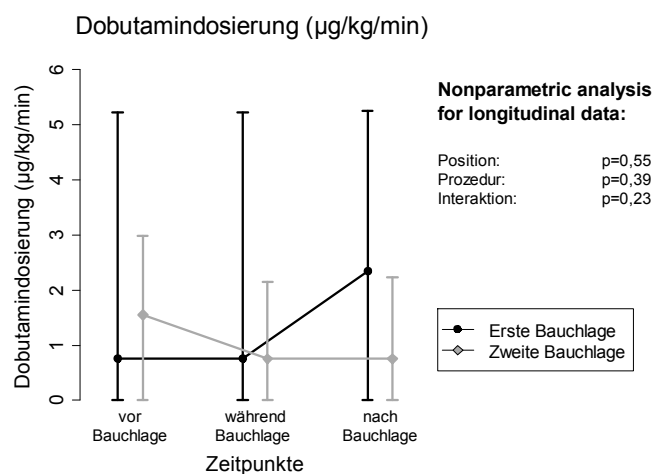
Dargestellt sind Fehlerbalken mit Median und Quartilen (25. + 75. Quartil) für die 1. Prozedur (1. BL, schwarz) und die 2. Prozedur (2. BL, grau).

Die Laufrate von Noradrenalin nahm während der BL (in-BL) und danach (post-BL) ab. In der multivariaten nicht-parametrischen Analyse für longitudinale Daten [MANOVA] zeigte sich eine signifikante Änderung über die Positionen. In Bezug auf den Faktor Prozedur und Interaktionen traten keine Veränderungen auf. Die Dobutamindosierung zeigte keine Unterschiede in Bezug auf Position, Prozedur und Interaktionen (Abbildung 18 + Abbildung 19).

**Abbildung 18 : Die Noradrenalinindosierung vor, während und nach Bauchlage**



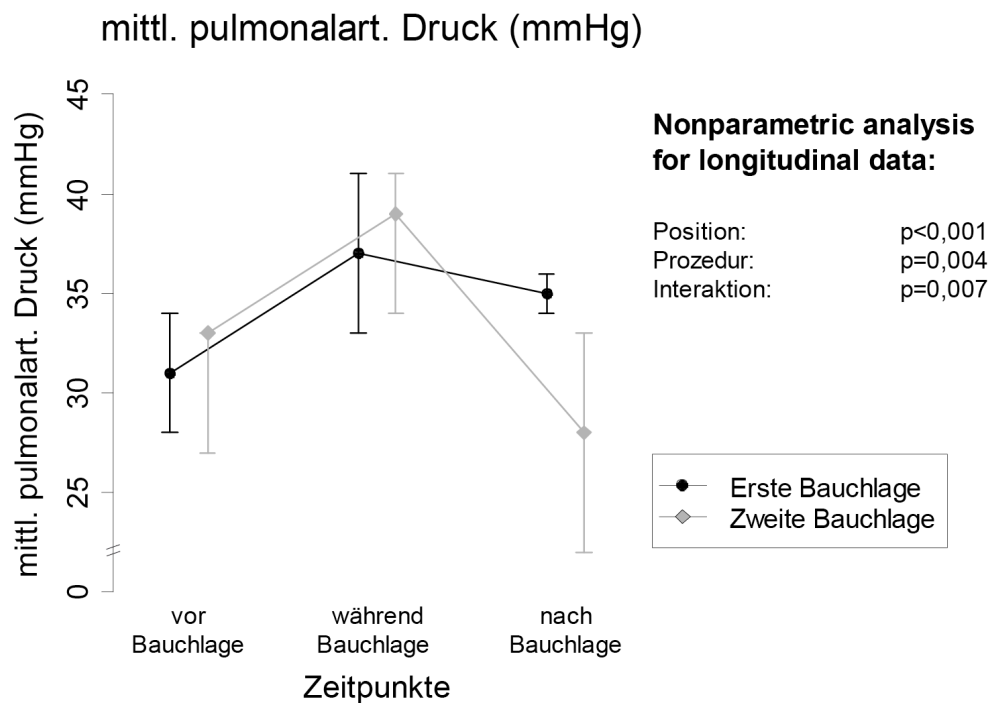
**Abbildung 19 : Die Dobutamindosierung vor, während und nach Bauchlage**



Dargestellt sind Fehlerbalken mit Median und Quartilen (25. + 75. Quartil) für die 1. Prozedur (1. BL, schwarz) und die 2. Prozedur (2. BL, grau).

Der mittlere pulmonalarterielle Druck ( $PAP_{\text{mean}}$ ) stieg während der BL stark an (in-BL) und fiel nach Bauchlage (post-BL) deutlich wieder ab. In der multivariaten nicht-parametrischen Analyse für longitudinale Daten [MANOVA] zeigte sich eine signifikante Änderung zwischen den Positionen (pre-BL, in-BL, post-BL über alle Prozeduren). Zwischen der 1. und der 2. Prozedur (über alle Positionen) gab es ebenfalls einen signifikanten Unterschied: die  $PAP_{\text{mean}}$ -Werte der 2. Prozedur lagen unter denen der ersten. Außerdem zeigte sich zwischen den Faktoren Prozedur und Position eine Interaktion, das heißt, sie zeigten einen unterschiedlichen Verlauf zwischen den Prozeduren: während der ersten Prozedur stieg der  $PAP_{\text{mean}}$  an und fiel danach wieder ab, ohne das Ausgangsniveau (pre-BL) zu erreichen, wohingegen er während der zweiten Prozedur ebenfalls in BL anstieg, danach aber deutlich unter das Ausgangsniveau abfiel (Abbildung 20).

Abbildung 20 : Der mittlere pulmonalarterielle Druck vor, während und nach Bauchlage



Dargestellt sind Fehlerbalken mit Median und Quartilen (25. + 75. Quartil) für die 1. Prozedur (1. BL, schwarz) und die 2. Prozedur (2. BL, grau).

Beim paarweisen Vergleich der einzelnen Zeitpunkte der Bauchlage gegeneinander mit dem nicht-parametrischen exakten Wilcoxon-Test zeigte sich ein signifikanter Anstieg des mittleren pulmonalarteriellen Druckes ( $PAP_{\text{mean}}$ ) während der Bauchlage (in-BL) für die 1. und 2. Prozedur und ein signifikanter Abfall nach Bauchlage (post-BL) für die 2. Prozedur (Tabelle 6).

**Tabelle 6 : p-Werte für den paarweisen Vergleich der einzelnen Zeitpunkte der Bauchlage gegeneinander mit dem nicht-parametrischen exakten Wilcoxon-Test für die erste und zweite Prozedur**

$PAP_{\text{mean}}$	1. Prozedur			2. Prozedur		
	pre-BL_ in-BL	in-BL_ post-BL	pre-BL_ post-BL	pre-BL_ in-BL	in-BL_ post-BL	pre-BL_ post-BL
p-Wert	0,016	0,141	0,094	0,031	0,031	0,266

Pre-BL = vor BL in Rückenlage (RL), in-BL = während BL, post-BL = nach BL in RL,  $PAP_{\text{mean}}$  = mittlere pulmonalarterielle Druck.

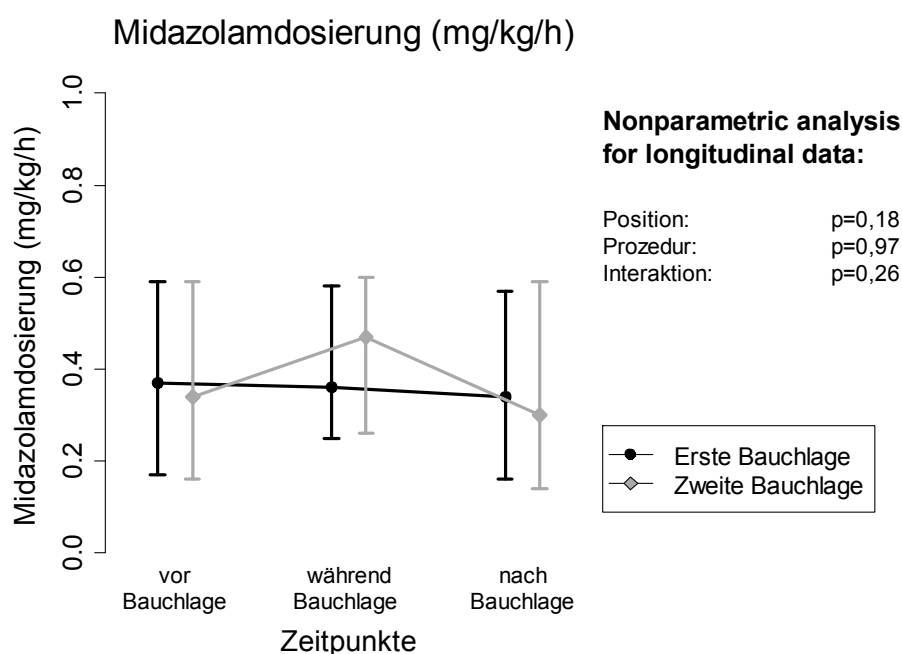
### 4.5.3 Veränderungen der Sedierung unter Bauchlage

Von den 12 Patienten erhielten alle Midazolam zur Sedierung. Zusätzlich wurde ein Opioid verabreicht: 4 Patienten erhielten Fentanyl, 4 Sufentanil und bei 4 Patienten wurde zunächst Fentanyl gegeben und dann auf Sufentanil umgestellt.

Die Midazolamdosierungen zeigten keine Unterschiede in Bezug auf Position, Prozedur und Interaktionen (Abbildung 21).

Die Opioiddosierungen sind nur sehr eingeschränkt vergleichbar, da unterschiedliche Opioide bei jeweils einem Drittel der Patienten zum Einsatz kamen (z. B. Fentanyl und/oder Sufentanil). Eine statistische Auswertung der verschiedenen Opioide erscheint daher nicht sinnvoll.

Abbildung 21 : Die Midazolamdosierung vor, während und nach Bauchlage



Dargestellt sind Fehlerbalken mit Median und Quartilen (25. + 75. Quartil) für die 1. Prozedur (1. BL, schwarz) und die 2. Prozedur (2. BL, grau).

#### 4.5.4 Beatmungs- und Kreislaufparameter nach letzter Bauchlage unter ECMO

Die letzte Bauchlagerung unter ECMO der Patienten mit ECMO-Abschluss wurde im Median am 5. Tag (IQR: 4,3-10,5 Tage) nach ECMO-Anschluss durchgeführt. Zu diesem Zeitpunkt betrug der PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub>-Quotient im Median 238 mmHg, die FiO<sub>2</sub> am Beatmungsgerät im Median 0,55 (IQR: 0,32-1,0), der Blutfluss an der ECMO im Median 3,3 l/min (IQR: 2,2-3,7 l/min), der arterielle PaCO<sub>2</sub>-Wert im Median 40 mmHg, der Gasfluss an der ECMO 4 l/min (IQR: 2,9-5,3 l/min), der PEEP 14,5 cmH<sub>2</sub>O, der PIP 28,5 cmH<sub>2</sub>O, der PAP<sub>mean</sub> 25 mmHg und die dynamische Compliance des respiratorischen Systems 38 ml/mbar. Tabelle 7 gibt die Werte für die einzelnen Patienten an.

**Tabelle 7 : Beatmungs- und Kreislaufparameter der 8 Patienten, die von der ECMO abgeschlossen wurden, nach letzter Bauchlage unter ECMO**

Patient	PaO <sub>2</sub> / FiO <sub>2</sub> [mmHg]	PaCO <sub>2</sub> [mm Hg]	Vt/pbw [ml/kg]	AMV [l/min]	PEEP [cm H <sub>2</sub> O]	PIP [cm H <sub>2</sub> O]	Comp dyn [ml/mbar]	MAP [mm Hg]	Hf [1/min]	PAP mean [mmHg]	Dobu [µg/kg/ min]	NA [µg/kg/ min]
1	204	37	7,54	8,1	18	29	56	87	80	21	0	0
2	318	40	6,01	3,8	17	28	59	89	78	18	1,6	0,07
3	233	35	5,86	5,5	13	31	40	90	120	24	9,5	0,05
4	243	40	7,23	9	25	43	38	65	97	32	5,4	0,12
5	215	42	4,74	4,2	14	31	n.v.	83	136	30	0	0
6	201	38	2,9	1,7	14	25	18	80	120	n.v.	0	0,08
7	400	43	1,67	2,1	15	28	19	80	115	26	0	0,05
8	289	41	4,59	2,6	14	24	23	107	60	25	0	0
Median (IQR)	238 (206-311)	40 (38-42)	5,3 (3,3-6,9)	4 (2,2-7,5)	14,5 (14-17,8)	28,5 (25,8-31)	38 (19-56)	85 (80-90)	106 (79-120)	25 (21-30)	3,5 (0,4-8,5)	0,07 (0,05-0,1)

PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub>= arterieller Sauerstoffpartialdruck/inspiratorische Sauerstoffkonzentration, PaCO<sub>2</sub>= arterieller CO<sub>2</sub>-Partialdruck, Vt/pbw= Tidalvolumen pro predicted body weight, AMV= Atemminutenvolumen, PEEP= positiver endexpiratorischer Druck, PIP= inspiratorischer Spitzendruck, Comp<sub>dyn</sub>= dynamische Compliance des respiratorischen Systems, n.v.= nicht vorhanden, MAP= mittlerer arterieller Druck, Hf= Herzfrequenz, PAP<sub>mean</sub>= mittlerer pulmonalarterieller Druck, Dobu= Dobutamindosierung, NA=Noradrenalinindosierung

## 5 Diskussion

### 5.1 Komplikationen durch Bauchlage unter ECMO

Obwohl Bauchlage und ECMO besonders bei der Behandlung von Patienten mit schwerem akuten Lungenversagen als Bestandteil der multimodalen Therapie mit einem Überlebensvorteil in Verbindung gebracht werden, ist die zeitgleiche Anwendung dieser beiden mit Risiken behafteten Verfahren wenig untersucht und es wird selten darüber berichtet. Patienten mit schwerstem Lungenversagen während einer laufenden ECMO in Bauchlage zu verbringen, löst bei Ungeübten erhebliche Sorge vor akuten lebensbedrohlichen Situationen aus, weil diese marginalen Patienten von zusätzlichen Störungen schnell lebensbedroht sind. Die Sterblichkeit von Patienten an der ECMO mit 32%<sup>55</sup>, 37%<sup>49</sup>, 48%<sup>50</sup> und 87%<sup>56</sup> unterstreicht diese Befürchtungen. Von Zentren zur Behandlung des Lungenversagens in Deutschland wird in Vorträgen gelegentlich eher anekdotisch von Bauchlage unter ECMO berichtet. Bisher sind in der Literatur dazu ein Fallbericht<sup>57</sup>, eine kleine retrospektive Untersuchung an 5 ECMO-Patienten<sup>58</sup> und eine Untersuchung an pädiatrischen Patienten<sup>52</sup> publiziert.

Diese retrospektive Analyse von 12 ARDS-Patienten, die mit 74 Bauchlagerungen während ECMO in unserem Zentrum behandelt wurden, soll Hinweise für eine Beurteilung der Machbarkeit, Komplikationen und Effekte der Bauchlagerung unter ECMO-Therapie liefern. Dabei ließen sich zusammenfassend keine typischen Komplikationen der Bauchlagerung wie Dislokationen von intravasalen Kathetern, Beatmungstuben oder der ECMO-Kanülen beobachten, die während einer ECMO bei Patienten mit schwerstem ARDS eine akute Lebensbedrohung bedeuten. Akute Komplikationen wie Hypoxie und Blutdruckinstabilitäten traten selten auf und waren zumeist beherrschbar und führten nur bei zwei von 74 Bauchlagerungen zum Abbruch der Bauchlage (siehe Tabelle 4). In einem Fall wurde das Auftreten einer Lungenarterienembolie im zeitlichen Zusammenhang mit einer Bauchlagerung nicht als typische Komplikation durch die Bauchlagerung gewertet. Eine Bauchlagerung, die wegen einer nicht behershbaren Hypoxie als Rescue-Maßnahme durchgeführt wurde, wurde trotz der zunächst therapierefraktären Hypoxie nicht abgebrochen, obwohl die Oxygenierung erst nach Stunden eine Verbesserung anzeigte (siehe Tabelle 4, Patient 12).

Wie erwartet verbessert die Bauchlagerung bei diesen Patienten mit schwerstem ARDS die Oxygenierung (siehe Abbildung 3), wobei diese positiven Effekte auch nach Umlagerung auf den Rücken bestehen bleiben und man von einer anhaltenden positiven Response sprechen kann.

Allerdings ist regelhaft ein unerwarteter Anstieg des ohnehin erhöhten pulmonalarteriellen Blutdruckes während der Bauchlage zu beobachten (Abbildung 20), obwohl mit Hilfe der ECMO mühelos durch Einstellung des Gasflusses an der Kunstlunge wichtige Determinanten des pulmonalarteriellen Hypertonus wie Hyperkapnie und Azidose sehr gut kontrolliert und im Normbereich gehalten wurden (siehe Abbildung 8 + Abbildung 10). Auch wurde während Bauchlage unter ECMO keine Vertiefung der Sedierung in Bauchlage beobachtet, Spontanatmung war auch in Bauchlage möglich (siehe Abbildung 21 + Abbildung 15).

In der Literatur findet man, wie bereits oben erwähnt, eine retrospektive Betrachtung von 5 ECMO-Patienten im Erwachsenenalter, die während ECMO Bauchlagerung erhielten (insgesamt 44 Lagerungsmanöver).<sup>58</sup> Dabei kam es zu keiner ECMO-Kanüendislokation und zu keiner Flussverschlechterung durch die Bauchlagerung. Sonstige vielleicht zu erwartende Komplikationen der Bauchlagerung wie Kreislaufinstabilitäten und Störungen im Gasaustausch wurden in dieser Untersuchung nicht erfasst und nicht berichtet. Der Fallbericht von Litmathe et al.<sup>57</sup> beschreibt 2 Patienten, die unter ECMO-Therapie eine überdrehte 135°-Lagerung erhielten. Da eine Bauchlagerung als Umlagerung um 180° aus Rückenlage definiert ist, kann diese Untersuchung korrekterweise nicht als Bauchlagerung gewertet werden. In unserer retrospektiven Analyse an 12 Patienten mit ECMO und insgesamt 74 Bauchlagen wurden die Krankenunterlagen und das PDMS gezielt bezüglich ECMO-Kanülen- und Katheterdislokationen, Kreislaufinstabilitäten und akute Verschlechterungen des Gasaustausches durch die Bauchlage untersucht. Es fand sich kein Hinweis für eine Diskonnektion bzw. Dislokation am Beatmungssystem und den Verlust von intravasalen Kathetern oder Thoraxdrainagen durch die Bauchlage sowie kein Hinweis auf eine Neuanlage als Folge einer vorangegangenen Dislokation. Einmal wurde eine Magensonde akzidentiell entfernt, die komplikationslos neu gelegt wurde. Für Kinder und Neugeborene gibt es die oben berichtete Untersuchung. So beschreiben Haefner et al.<sup>52</sup> in einer monozentrischen, retrospektiven Kohortenstudie an 63 Kindern (mittleres Alter 12 Monate) mit Bauchlage unter ECMO bei respiratorischem Versagen bei insgesamt 962 Umlagerungen keine ungeplanten Extubationen, keinen Verlust von intravasalen Kathetern (ECMO-Kanülen, arterielle Katheter, ZVKs,



Umbilikkatheter, periphervenöse Katheter), sondern lediglich den Verlust von Thoraxdrainagen in 2 Fällen.

Für die Anwendung der Bauchlage bei ARDS-Patienten ohne ECMO gibt es Beschreibungen der Effekte und Komplikationen aus prospektiven, multizentrischen, randomisierten Studien. Hier werden als Komplikationen der Bauchlagerung u. a. Katheterdislokationen, Tubusdislokationen, Kreislaufinstabilitäten und Sättigungseinbrüche genannt. Auch wenn die dort beschriebenen Komplikationsraten als gering und ohne relevante klinische Bedeutung eingestuft wurden, könnte der Verlust einer ECMO-Kanüle oder eine Extubation bei den schwerstkranken Patienten eine akute Lebensbedrohung mit einem hohen Sterblichkeitsrisiko bedeuten. Selbst ein PEEP-Verlust durch Diskonnektion am Tubus kann eine protrahierte Zunahme der Hypoxie verursachen oder der Verlust eines ZVKs bei hochdosierter Katecholamintherapie zu einer akuten Gefährdung des Patienten führen.

Gattinoni et al.<sup>33</sup> beschrieben in ihrer prospektiven, randomisierten, multizentrischen Studie an Patienten ohne ECMO mit ARDS bzw. ALI keine erhöhte Extubationsrate bzw. Katheterdislokationsrate in der Bauchlagengruppe im Vergleich zur Kontrollgruppe ohne Bauchlage. Tubusdislokationen kamen bei 7,9% der Patienten in der Bauchlagengruppe (152 Patienten, 721 Lagerungsmanöver) und bei 9,9% in der Kontrollgruppe (Rückenlage, 152 Patienten) vor. Zu Verlusten von venösen Zugängen kam es bei 5,3% der Patienten in der Bauchlagengruppe und bei 9,2% in der Kontrollgruppe. Während des Umlagerens kam es bei 0,5% der Patienten zur versehentlichen Extubation, in 0,5% zur Diskolation von Thoraxdrainagen und in 0,7% zum Verlust von venösen Zugängen. Diese Komplikationsraten sind unerwartet hoch und werden mit dem Einschluss von Studienzentren diskutiert, die in der Durchführung von Lagerungsmanövern wenig geübt waren.

Mancebo et al.<sup>34</sup> untersuchten den Einfluss einer längeren Bauchlagendauer (17 h/Tag) auf die Mortalität und beschreiben in ihrer prospektiven, randomisierten, multizentrischen Untersuchung an Patienten mit schwerem ARDS (ohne ECMO) eine versehentliche Extubation bei 5,3% der Bauchlage-Patienten (4 von 76 Patienten) und bei 1,7% der Rückenlage Patienten (1 von 60 Patienten), davon fand jedoch nur bei einem Bauchlage-Patienten (1,3%) die Extubation beim Drehen statt. Sonstige Komplikationen in Zusammenhang mit der Bauchlage waren eine Dislokation eines Swan-Ganz-Katheters mit Kreislaufstillstand und erfolgreicher Reanimation, die Entfernung eines Dauerkatheters und einer Magensonde. Auch diese Raten versehentlicher

Extubationen und Katheterdislokationen erscheinen hoch und führen die möglichen Konsequenzen vor Augen.

Guerin et al.<sup>39</sup> untersuchten Effekte der Bauchlagerung auf die Mortalität und konnten in ihrer prospektiven, randomisierten, multizentrischen Untersuchung an Patienten mit ALI (ohne ECMO) keinen Unterschied in der Anzahl der versehentlichen Extubationen zwischen der Bauchlagen- und der Rückenlagen-Gruppe feststellen: bei der Bauchlagengruppe (413 Patienten) kam es an 5766 Patiententagen zu 44 ungeplanten Extubationen im Vergleich zur Rückenlagengruppe (378 Patienten) mit 5188 Patiententagen und 47 ungeplanten Extubationen.

Eine neuere prospektive, randomisierte, multizentrische Studie an ARDS-Patienten (ohne ECMO) von Taccone et al.<sup>35</sup> untersuchte ebenfalls die Unterschiede bezüglich Mortalität zwischen Patienten mit und ohne Bauchlage. Dabei wurden die Patienten nach den Ergebnissen der oben erwähnten Studie von Mancebo et al.<sup>34</sup> länger in Bauchlage verbracht (17 h). Es konnte für die Patienten mit Bauchlagerung keine Reduktion der Mortalität festgestellt werden, aber die Autoren beschreiben eine signifikant höhere Komplikationsrate in der Bauchlagengruppe im Vergleich zur Kontrollgruppe in Rückenlage. In der Bauchlagengruppe kam es bei 10,7% der Patienten zu einer Tubusdislokation (davon 40% beim Umlagern), in der Rückenlagegruppe nur bei 4,6% der Patienten. Venöse Zugänge wurden bei 16,1% der Patienten mit Bauchlage disloziert (davon 36,6% beim Umlagern) im Gegensatz zu 4% der Patienten in Rückenlage. Thoraxdrainagen wurden in 4,2% der Bauchlage-Patienten akzidentiell entfernt (davon 30% beim Umlagern) und nur bei 1,7% der Rückenlage-Patienten. Diese Studie nutzte in 20 der 25 Zentren ein Rotationsbett (KCI Rotoprone) zum Umlagern der Patienten. Die Komplikationsrate der letzten Studie<sup>35</sup> liegt deutlich über den anderen oben genannten<sup>33,34,39</sup> und führt zu Spekulationen, ob die Art der Umlagerung mithilfe eines automatischen Rotationsbetts im Gegensatz zu manuellem Umlagern in den anderen Untersuchungen eine Rolle spielte.

Auch die aktuellste prospektive, randomisierte, multizentrische Studie<sup>38</sup>, die Bauchlage und Mortalität (ohne ECMO) untersuchte und einen signifikanten Überlebensvorteil für die Behandlung mit Bauchlage darstellen konnte, hatte immerhin akzidentielle Extubationsraten von 13,3% in der Bauchlagengruppe und 10,9% in der Rückenlagengruppe. Alle genannten Studien an Erwachsenen ohne ECMO sind multizentrisch und wurden an 13-30 Zentren durchgeführt. In unserer retrospektiven Analyse sind Komplikationen wie akzidentielle Extubationen oder Katheterdislokationen während der Bauchlage, wie in multizentrischen Studien an

erwachsenen ARDS-Patienten ohne ECMO beschrieben, nicht aufgetreten. Dieses Ergebnis ist mit Einschränkung zu bewerten, da die Anzahl der Patienten deutlich geringer ist (Charité: 12 Patienten mit 74 Bauchlagen, Gattinoni et al.<sup>33</sup>: 152 Patienten mit 721 Bauchlagen, Mancebo et al.<sup>34</sup>: 76 Patienten mit 718 Bauchlagen, Guerin et al.<sup>39</sup>: 413 Patienten, Taccone et al.<sup>35</sup>: 168 Patienten mit 1397 Bauchlagentagen, Guerin et al.<sup>38</sup>: 237 Patienten mit 4±4 Bauchlagen pro Patient). Die Ursache für die geringere Rate an Extubationen und Katheterverlusten in unserer Studie könnte durch den retrospektiven Charakter unserer Untersuchung bedingt sein. Jedoch würde bei unseren schwerstkranken Patienten z.B. eine Diskonnektion am Beatmungssystem mit einem PEEP-Verlust einen deutlichen Sättigungseinbruch bedeuten, dieser wird bei einer kontinuierlichen Registrierung mittels Patientendatenmanagementsystem (PDMS) auffällig und sollte sicher erfasst werden. Ebenso führt der Verlust von zentralvenösen Kathetern, über die z.B. hochdosiert Katecholamine verabreicht werden, in der Regel zum Blutdruckabfall und wird ebenfalls mit dem PDMS-System erfasst.

Patienten mit ECMO-Behandlung sind hochgradig gefährdet durch Dislokationen von Tuben und intravasalen Kathetern, so dass das bekannt hohe Risiko eventuell zu besonderer Vorsicht und Aufmerksamkeit bei der Handhabung der Kanülen, Schläuche und Zugänge führt. In der oben erwähnten Studie von Haefner et al.<sup>52</sup> kam es ebenfalls bei Bauchlage unter ECMO bei Kindern zu keinen Tubus-, ZVK- und ECMO-Kanülen-Verlusten, Bauchlage unter ECMO wurde dort standardmäßig und seit mehreren Jahren durchgeführt. Das Drehen der Patienten in die Bauchlage kommt seit vielen Jahren im Zentrum (Charité Berlin) bei Patienten mit und ohne ECMO regelhaft zur Anwendung und sowohl die Pflege als auch die ärztlichen Mitarbeiter sind mit der Durchführung dieser Maßnahme sehr vertraut. Unsere Ergebnisse im Vergleich zu den Studien mit relevanten Raten an Dislokationen lassen vermuten, dass die Durchführung bei großer Erfahrung mit einem geringeren Risiko durch Dislokationen verbunden ist.

Die durch Bauchlage verursachten leichten Sättigungseinbrüche (>90%) führten zu keinem Abbruch der Bauchlage, sie waren entweder spontan oder nach geringer Korrektur der Beatmungsparameter reversibel und gefährdeten die Patienten nicht (siehe Tabelle 4). Kurzfristige Sättigungseinbrüche (<90%) bei 2 Patienten (Patienten 1 und 9) waren durch eine Beeinträchtigung der ECMO-Flüsse verursacht (siehe Tabelle 4). Als Ursachen kommen Kompressionen im venösen Stromgebiet, Kompression der Kanülen oder eine wandständige Kanülenlage im Gefäß in Betracht. Blutflussreduktionen im unmittelbaren zeitlichen

Zusammenhang zur Umlagerung wurden in diesen beiden Fällen als Ursache für die akuten Sättigungseinbrüche angenommen. In der Regel sind Blutflussreduktionen beim Umlagern durch kurzfristige Lagekorrektur zu beheben. Goettler et al.<sup>58</sup> beschreiben in ihrer retrospektiven Untersuchung an Patientenakten keine Verschlechterung der Blutflüsse in Zusammenhang mit der Bauchlagerung bei 5 ECMO-Patienten. Jedoch bleibt die Qualität dieser Daten unklar, da es mitunter schwer ist, kurzzeitige Flussprobleme in einer retrospektiven Untersuchung (1996-2001) sicher zu erfassen, vor allem wenn nicht explizit eine automatisierte Erfassung und Übertragung der Vitalparameter gewährleistet wird. Trotzdem ist es zwingend notwendig, dass Bauchlagerung unter ECMO unter besonderer Beachtung der Kanülenlage und der lagerungsbedingten Änderungen der Blutflüsse stattfindet. In unserem Zentrum werden daher die Blutflüsse mittels eines Druckalarms an den ECMO im Bereich der Hergabeschläuche kontinuierlich überwacht. Veränderungen der Blutflüsse werden dadurch während des Umlagerens schnell und leicht detektiert und können so zeitnah korrigiert werden. Das unterstreicht, dass die Umlagerung Erfahrung mit dem System und eine Mindestanzahl an Personen erforderlich macht.

Ein weiterer Sättigungsabfall <90% bei unseren Patienten war durch eine akute Sekretverlegung durch endobronchiale Koagel nach einer Lysetherapie bedingt (siehe Tabelle 4, Patient 5). Durch Bauchlage kam es zur akuten Sekretmobilisation. Auch wenn die Sekret Drainage ein Ziel der Bauchlagerung ist, kann es wie in diesem Fall auch zu einer akuten Verlegung der Atemwege führen. Absaugmanöver in Bauchlage und therapeutische Bronchoskopien in Bauchlage dienen dazu, mobilisiertes Sekret zu entfernen und Verlegungen der Atemwege zu verhindern. Tubusobstruktionen wurden in prospektiv, randomisierten Studien zur Bauchlagerung signifikant häufiger in der Bauchlagengruppe im Vergleich zur Rückenlage nachgewiesen.<sup>35,39</sup> Diese bauchlageassoziierte Sekretverlegung bedeutet in Kombination mit ECMO eher eine geringere Gefahr für den Patienten als ohne ECMO, da ein großer Teil des Gasaustausches über die ECMO stattfindet und eine mögliche Hypoxie durch akute Sekretverlegungen und Reduktion des Gasaustausches über die Patientenlunge durch die Effekte der Kunstlunge aufgefangen werden kann.

Bei einem Patienten (siehe Tabelle 4, Patient 9) kam ein schwerer Sättigungsabfall durch eine zweizeitige Lungenarterienembolie, die eine Reanimation erforderlich machte, zustande. Durch Umlagerung in Bauchlage kann theoretisch die Wahrscheinlichkeit für das Loslösen eines

Thrombus erhöht sein, andererseits können auch sonstige Lagerungsmanöver, Pflegemaßnahmen oder Physiotherapie zur Loslösung eines Thrombus führen. Unter ECMO ist durch den Sog auf den venösen Hergabekanülen theoretisch die Möglichkeit gegeben, dass ein Thrombus nicht in die Lungenstrombahn, sondern in den Oxygenator geschwemmt wird, so dass die ECMO möglicherweise eine gewisse Schutzfunktion wahrnimmt. In der Praxis kann das Einschwemmen kleinerer Gerinnsel in den Oxygenator beobachtet werden bzw. wird dieses durch ein Ansteigen der transmembranösen Drücke erkennbar. Für die Langzeitanwendung ist daher eine kontinuierliche Drucküberwachung der Hergabedrucke und der Drücke vor und nach der Membran sinnvoll. Typische Komplikationen unter ECMO-Therapie sind meist Blutungskomplikationen, thrombembolische Komplikationen hingegen werden typischerweise nach ECMO-Abschluss berichtet.<sup>50</sup> Bei unserem Patienten mit Lungenarterienembolie war die Kreislauffunktion bereits 6 Stunden vor der Bauchlage zunehmend eingeschränkt, so dass aus der retrospektiven Betrachtung ein zweizeitiges Ereignis wahrscheinlich erscheint.

Bei einer Patientin (Patientin 12) kam es zu zwei schweren Sättigungseinbrüchen bei zwei ihrer insgesamt 10 Bauchlagen unter ECMO. Beide Sättigungsabfälle waren mit einem Abfall des Tidalvolumens und einer Abnahme der Compliance assoziiert. Diese Patientin litt an einer Trachealruptur. Ein De-Rekrutment in Bauchlage oder eine Leckage am Trachealkanülencuff oder über die Trachealruptur wären möglich, sind aber anhand der erhobenen Parameter nicht zu belegen. Die Bauchlagerung, die bei dieser Patientin als Rescue-Maßnahme durchgeführt wurde, hat bei diesen 2 Lagerungsmanövern keine Verbesserung der Oxygenierung erbracht, die Ursachen der Sättigungsabfälle blieben unklar.

Die durch Bauchlagerung verursachten Blutdruck- und Herzfrequenzabfälle waren beherrschbar und sistierten entweder spontan oder waren unter Herausnahme der Katecholamindosierungen schnell reversibel und führten so zu keiner Gefährdung der Patienten. Dennoch unterstreichen diese Ereignisse, dass Lagerungsmanöver bei diesen Patienten unter kontinuierlichem Monitoring erfolgen sollten. Die wenigen Arbeiten, die über Bauchlage unter ECMO berichten<sup>52,58</sup>, haben nicht die Auswirkungen auf den Kreislauf und den Gasaustausch erfasst. An ARDS-Patienten ohne ECMO beschreibt die Arbeitsgruppe von Gattinoni et al.<sup>33</sup> in der bereits oben genannten Studie Sättigungsabfälle durch Bauchlagerung bei 18,7% der BL-Patienten und Hypotensionen durch Bauchlagerung bei 12,3 % der BL-Patienten. Das Ausmaß bzw. eine Definition der Sättigungsabfälle bzw. Hypotensionen, der Zeitpunkt des Auftretens und deren

Behandlung werden nicht näher beschrieben. Die Patienten der Studie hatten eine weniger schwere Gasaustauschstörung (ohne ECMO) und hämodynamische Instabilität war ein Ausschlusskriterium für die Teilnahme an dieser Studie. Betrachtet man die Daten unserer Untersuchung pro Patient, so lassen sich nach unserer Definition (siehe Methodik 3.5.2.1) Sättigungsabfälle bei 6 von 12 Patienten (50%), Blutdruckabfälle in 5 von 12 Patienten (41,7%) und Herzfrequenzabfälle in 2 von 12 Patienten (16,7%) im Rahmen der Bauchlagerung finden. Ein fundierter Vergleich ist ohne Angabe einer Definition der Komplikation durch Gattinoni et al. nicht möglich. Trotzdem scheint das Auftreten von Hypotensionen und Sättigungsabfällen in unserer Untersuchung häufiger zu sein. Ein Grund dafür ist sicher, dass die Patienten an ECMO eine deutlich schwerere Gasaustauschstörung haben und damit deutlich schwerer erkrankt sind. In unserer Untersuchung war hämodynamische Instabilität kein Ausschlusskriterium und ein großer Teil der Patienten war hoch katecholaminpflichtig.

Guerin et al.<sup>39</sup> fanden in der oben genannten Untersuchung zu Bauchlage und Mortalität an ALI- und ARDS-Patienten ohne ECMO keine Unterschiede in Bezug auf Sättigungsabfälle <85% für mehr als 5 min, Herzfrequenzabfälle <30/min für mehr als 1 min und Abfälle des systolischen arteriellen Blutdrucks <60 mmHg für mehr als 5 min zwischen der Rückenlage- und der Bauchlagen-Gruppe. Mit dieser Definition wurden Sättigungsabfälle an 3,99 Tagen pro 100 Patientenbehandlungstage bei Patienten mit Rückenlage und an 4,1 Tagen bei Patienten mit Bauchlage detektiert. Bradykardien traten mit einer Inzidenz von 1,39 pro 100 Patientenbehandlungstage bei den Patienten mit Rückenlage und in 1,41 pro 100 Patientenbehandlungstage bei den Patienten mit Bauchlage auf. Hypotonien traten in der Rückenlagegruppe mit 2,85 pro 100 Patientenbehandlungstage und in der Bauchlagengruppe mit 2,35 pro 100 Patientenbehandlungstage auf. In der Studie war ein mittlerer arterieller Druck unter 65mmHg mit oder ohne Vasopressorentherapie ein Ausschlusskriterium und die Patienten erhielten keine weiteren Bauchlagen mehr, wenn eine der oben genannten Komplikationen bei der Bauchlagerung auftrat. Ein Vergleich unserer Daten mit dieser Studie ist nicht möglich, da wir speziell die Hypotonien und Sättigungsabfälle im Rahmen des Umlagerens angeben, während bei Guerin et al. die Hypotonien und Sättigungsabfälle des ganzen Patiententages berücksichtigt und auf 100 Behandlungstage bezogen werden. In unserer Untersuchung an der Charité kam es zu 10 Sättigungsabfällen bei 74 Bauchlagerungen (13,5% der BL), zu 7 Hypotonien (9,5% der BL) und zu 3 Bradykardien (4% der BL). Außerdem unterscheiden sich die Patienten auch hier deutlich im Schweregrad der Erkrankung (ALI versus schweres ARDS mit ECMO-Therapie).

Die oben genannte Studie von Taccone et al.<sup>35</sup> zeigt eine deutlich erhöhte Komplikationsrate in der Bauchlagengruppe bei Patienten mit ARDS (auch in dieser Studie wird von Patienten ohne ECMO berichtet) im Vergleich zur Rückenlagengruppe. Hypotension, Arrhythmien und erhöhte Vasopressordosierungen gab es signifikant häufiger in der Bauchlagengruppe (bei 72% der Patienten, davon 22% der Ereignisse beim Umlagern) als in der Rückenlagengruppe (54,6 %). Zu Sättigungsabfällen kam es bei 63,7% der Patienten in der Bauchlagengruppe (davon 21,3% während des Umlagerens) und bei 50,6% der Patienten in der Rückenlagengruppe, hier ergab sich kein signifikanter Unterschied. Dies scheint zunächst sehr hoch, umfasst jedoch auch wieder Hypotensionen und Sättigungsabfälle des gesamten Untersuchungszeitraumes. Ein Vergleich ist hier auf Grund unterschiedlicher Bezugspunkte (% der Ereignisse) und der fehlenden Definition nicht möglich. Ansonsten kam es zu signifikant mehr Erbrechen bzw. Rückflüssen über die Magensonde in der Bauchlagengruppe im Vergleich zur Rückenlagengruppe. Die insgesamt höhere Komplikationsrate (94,6% der Patienten mit mindestens einer Komplikation) in der Bauchlagengruppe im Vergleich zur Rückenlagengruppe (76,4%) lässt sich u.a. auf einen höheren Bedarf an Sedierung und Muskelrelaxantien in der Bauchlagengruppe zurückführen und wird richtigerweise auch als Komplikation gewertet. In dieser Studie wurde die Mortalität zwischen Patienten mit und ohne Bauchlagerung verglichen, wobei allerdings die Bauchlagendauer mit 20h/Tag deutlich länger im Vergleich zu älteren Studien mit 6-8 Stunden Bauchlage<sup>33,39</sup> war. Kreislaufinstabilität und Sättigungsabfälle traten in der Studie von Taccone et al.<sup>35</sup> mit einer deutlich höheren Inzidenz auf im Vergleich zur Studie von Guerin et al.<sup>39</sup>: Zu Sättigungsabfällen kam es an 15,4 von 100 Patientenbehandlungstagen in der Bauchlagengruppe und an 11,3 in der Rückenlagengruppe. Kreislaufinstabilitäten traten an 18,0 pro 100 Patientenbehandlungstagen in der Bauchlagengruppe und an 12,4 in der Rückenlagengruppe auf. Ein Grund ist sicherlich, dass sich die Patientenkollektive im Schweregrad der Erkrankung unterscheiden. Guerin et al.<sup>39</sup> untersuchten Patienten mit ALI, die einen weniger eingeschränkten Gasaustausch hatten als die Patienten in der Studie von Taccone et al.<sup>35</sup> In der Untersuchung von Taccone et al. wurden Sättigungsabfälle, Blutdruckabfälle, Bedarf für höhere Sedierung und Muskelrelaxantien etc. nicht näher definiert, so dass auch hier eine echte Vergleichbarkeit der Ergebnisse nicht möglich ist. Außerdem wurde bei Taccone et al. bei 13 der 169 Patienten bei schwerer hämodynamischer Instabilität auf die Durchführung der Bauchlagerung verzichtet. Unklar bleibt auch hier ein möglicher Einfluss durch den Gebrauch von elektrischen Rotationsbetten in dieser Studie.

Ein valider Vergleich der Daten bezüglich der Sättigungsabfälle und Kreislaufinstabilitäten mit den Angaben in der Literatur ist nicht möglich, da diese in Untersuchungen zu Bauchlagerung unter ECMO nicht erfasst wurden und Patienten der randomisiert, kontrollierten, multizentrischen Studien zur Bauchlage nicht gleichzeitig mit ECMO behandelt wurden. Außerdem wurden unerwünschte Effekte unterschiedlich oder gar nicht definiert, die Zeitfenster bezüglich des Auftretens nicht angegeben und unterschiedliche Bezugsgrößen (z.B. % der Patienten, Ereignisse pro 100 Patientenbehandlungstage) benutzt. Hämodynamische Instabilität wurde in den Studien von Guerin et al.<sup>39</sup> und Gattinoni et al.<sup>33</sup> als Ausschlusskriterium genannt und auch bei Taccone et al.<sup>35</sup> wurde wegen hämodynamischer Instabilität bei einigen Patienten auf die Bauchlage verzichtet. Die Studien unterscheiden sich ebenfalls im Schweregrad der Erkrankung der Patienten: Guerin et al.<sup>39</sup> untersuchten Patienten mit ALI, Taccone et al.<sup>35</sup> Patienten mit leichtem bis schwerem ARDS. Die Untersuchung an der Charité wurde bei Patienten mit schwerstem ARDS und gleichzeitiger Anwendung eines extrakorporalen Lungenersatzverfahrens (ECMO) durchgeführt. Die hier ermittelten Komplikationsraten können, gemessen an der Krankheitsschwere der Patienten, als vertretbar angesehen werden. Zugleich sprechen die signifikant gesenkten Noradrenalin dosierungen (siehe Abbildung 18) gegen eine erhöhte hämodynamische Instabilität durch Bauchlagerung. Gleichzeitig wird klar, dass durch unterschiedliche Bezugspunkte (z.B. pro Patient, % der Patienten, % der Ereignisse oder pro 100 Patientenbehandlungstage) eine Vergleichbarkeit der Daten schwierig ist und diese auf den ersten Blick die Komplikationsraten als zu hoch oder zu niedrig erscheinen lassen.

In der hier vorliegenden Untersuchung an der Charité wurde in zwei Fällen (2,7% der Bauchlagen) die Bauchlage abgebrochen bzw. unterbrochen und der Patient in Rückenlage zurückgedreht: zu oben genannter Umintubation und Bronchoskopie und zu oben genannter Reanimation nach Umlagerung in die Rückenlage.

In den publizierten Studien zu Bauchlagerung unter ECMO wird nicht über abgebrochene Bauchlagerungen berichtet und dies auch nicht konkret untersucht<sup>52,57,58</sup>.

Die gerade behandelten prospektiven, randomisierten multizentrischen Studien zu Bauchlagerung ohne ECMO von Gattinoni et al.<sup>33</sup>, Guerin et al.<sup>39</sup> und Taccone et al.<sup>35</sup> machen keine Angaben zu abgebrochenen Bauchlagen und darüber, wie Komplikationen (z.B. akzidentielle Extubationen) behandelt wurden.



Die prospektive, randomisierte, multizentrische Untersuchung von Mancebo et al.<sup>34</sup> bei Patienten mit schwerem ARDS (ohne ECMO-Therapie) und einer mittleren Bauchlagendauer von 17h/Tag macht ebenfalls keine Angaben über abgebrochene Bauchlagen. Sie beschreiben jedoch die bereits oben genannte Reanimation bei Kreislaufstillstand nach Dislokation eines Swan-Ganz-Katheters. Man kann nur vermuten, dass es dabei wahrscheinlich zum Abbruch der Bauchlage gekommen ist.

Fridrich et al.<sup>40</sup> beschreiben in ihrer monozentrischen, prospektiven Studie an 20 Patienten mit traumainduziertem ARDS ohne ECMO und mit einer Bauchlagendauer von 20h/Tag eine frühzeitige Beendigung der Bauchlage in 11 von 148 Bauchlagen (7,4%). Hämodynamische Instabilität führte in dieser Studie in 6 Fällen zum Abbruch der Bauchlagerung, ebenso der Verlust eines ZVKs in einem Fall und der Verlust eines Tubus in einem anderen Fall.

Akzidentielle Extubationen und Verluste von ZVKs und ECMO-Kanülen führen in der Regel zum Abbruch der Bauchlage und sind für Patienten, vor allem die wie hier mit ECMO und Bauchlage behandelt werden, mit einer schweren Lebensbedrohung verbunden. In unserer Untersuchung kam es zu keinem Abbruch der Bauchlagerung durch dislozierte Katheter und Tuben, es wurden Bauchlagen zur Reanimation und zur Umintubation und Bronchoskopie abgebrochen bzw. unterbrochen, welche in den beiden Fällen nicht als typische direkte Komplikationen der Bauchlagerung zu werten waren.

Blutungen an den ECMO-Kanülen, ZVKs, Tracheostomata und Thoraxdrainagen wurden an 10,8-14,9% der Bauchlagentage dokumentiert. Diese Blutungen wurden als lokale Blutungen im Bereich der Einstichstelle beschrieben, relevante Blutungen, die eine Transfusion erforderlich machten, wurden nicht beschrieben. Läsionen an den Kanülen sind mögliche Eintrittspforten für Katheter-assoziierte Infektionen und verdienen besondere Aufmerksamkeit, weil ein ECMO-Kanülenwechsel nur mit Einschränkung möglich ist. Bei dieser ECMO-bedingten Komplikation kann eine mögliche Manipulation und Bewegung an den Kanülen und Kathetern beim Umlagern verstärkend wirken, andere Ursachen für Blutungen an Katheteraustrittsstellen wie die notwendige Antikoagulation unter ECMO wurden in dieser Untersuchung nicht ausgewertet. Inwieweit die Lagerungstherapie und damit verbundene mechanische Irritationen an den Kanülen Auslöser für die Blutungen waren, ist in einer retrospektiv angelegten Untersuchung nicht sicher zu beurteilen.

Hemmila et al.<sup>50</sup> beschrieben in einer retrospektiven Analyse an 255 Patienten mit extrakorporalem Lungenersatzverfahren bei schwerem ARDS bei 13,7% der Patienten Blutungen am Tracheostoma und bei 31,4% der Patienten Blutungen an den ECMO-Kanülen, letztere waren mit einer erhöhten Mortalität assoziiert. Haefner et al.<sup>52</sup> berichteten in einer monozentrischen, retrospektiven Kohortenstudie an 63 Kindern (mittleres Alter 12 Monate), die zur Behandlung ihres respiratorischen Versagens Bauchlagerung unter ECMO erhielten, über Blutungen an Kanüleneinstichstellen als häufigste Komplikation. 24% der Patienten hatten vor der Bauchlage Blutungen an den ECMO-Kanülen, nach der Bauchlage waren es 18%, Blutungen an anderen Kathetereinstichstellen waren nach Bauchlage ebenfalls nicht erhöht. Der Einfluss der Bauchlagerung auf das Blutungsrisiko an den ECMO-Kanülen ist anhand der eigenen Daten und denen aus der Literatur nicht genau zu erheben. Es gibt keine Hinweise für eine erhöhte Blutungsrate bei Bauchlagerung unter ECMO, allerdings liegen Informationen hierzu nur in einer retrospektiven Untersuchung an Kindern vor.

## 5.2 Veränderungen des Gasaustauschs durch die Bauchlage

Zur Beurteilung des Gasaustausches und der Oxygenierung wird in der klinischen Routine und in den meisten Studien der Quotient aus arteriellem Sauerstoffpartialdruck ( $\text{PaO}_2$ ) und inspiratorischer Sauerstoffkonzentration ( $\text{FiO}_2$ ) angegeben. In dieser Untersuchung kann anhand des  $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ -Quotienten vor Bauchlage, während Bauchlage und nach Umlagerung auf den Rücken gezeigt werden, dass Bauchlagerung die Oxygenierung auch unter ECMO-Therapie signifikant verbessert (siehe Abbildung 3). Die Effekte waren bei der 2. Bauchlage größer als bei der ersten Bauchlage (Tabelle 5). Um den Effekt der Bauchlage zu erfassen, wurden wichtige Determinanten, die Einfluss auf die Oxygenierung haben, miterfasst wie z.B. die Beatmungsdrücke und die Blutflüsse über die ECMO. Werden der positive endexpiratorische Druck (PEEP) und der inspiratorische Spitzendruck (PIP) erhöht, könnte daraus ein Rekrutment erfolgen, das zur Verbesserung der Oxygenierung führt, auch wenn durch die höheren Beatmungsdrücke die beatmungsinduzierte Lungenschädigung zunimmt.<sup>10</sup> Die Vergrößerung der Gasaustauschfläche und der funktionellen Residualkapazität durch Rekrutierung und die damit verbundene Verbesserung der Oxygenation durch PEEP sind lange bekannt.<sup>16</sup> Die Patienten wiesen eine nicht signifikante Heraufnahme des PEEP-Wertes während der ersten Bauchlagerung auf und eine nicht signifikante Senkung während der zweiten Bauchlagerung (Abbildung 4). Da die Verbesserung der Oxygenierung in der zweiten Bauchlage signifikant war, wird die Veränderung des PEEP nicht ursächlich für die Verbesserung der Oxygenierung sein. Eine Heraufnahme der Beatmungsspitzen drücke würde ebenfalls zu einer Verbesserung der Oxygenierung führen, die Beatmungsspitzen drücke (PIP) blieben jedoch unverändert (Abbildung 5). Die anhaltende Verbesserung der Oxygenierung nach Umlagerung könnte jedoch Ausdruck einer Rekrutierung durch Bauchlagerung sein.

Im klinischen Alltag wird die Zunahme der rekrutierten Lungenareale anhand der geräteseitig gemessenen Compliance des respiratorischen Systems bewertet. Die Compliance blieb unverändert zwischen den Positionen und den Prozeduren (Abbildung 11). Veränderungen der Compliance des respiratorischen Systems während Bauchlagerung und danach werden in der Literatur kontrovers beschrieben: es werden sowohl Anstiege in Bauchlage<sup>44</sup> als auch Abfälle in Bauchlage und Anstiege nach Bauchlage<sup>59</sup> beschrieben.

Auch die Betrachtung der Tidalvolumina bei konstanten Beatmungsdrücken ist im klinischen Alltag eine gebräuchliche Methode zur Abschätzung der Rekrutierung, auch wenn die

Tidalvolumina allein ebenfalls ungeeignet sind, weil nicht zwischen regionaler Wiedereröffnung oder Überdehnung bereits eröffneter Lungenabschnitte unterschieden werden kann. Dennoch erscheint die Betrachtung der Tidalvolumina als globaler Parameter sinnvoll. Die Einhaltung kleiner Tidalvolumina ist eine der wenigen Maßnahmen bei der Behandlung des ARDS, für die mit hoher Evidenz eine Verbesserung der Überlebensrate belegt werden konnte,<sup>15</sup> so dass die Beurteilung der Tidalvolumen wichtig ist. Die Tidalvolumina waren bei diesen Patienten im Rahmen der Bauchlagerung nicht signifikant verändert und die Patienten wurden unter ECMO durchgehend mit kleinen Tidalvolumina beatmet (Abbildung 12). ECMO kann dazu beitragen, eine Beatmung mit kleinen Tidalvolumina unter Reduktion der Beatmungsdrücke (lungenprotektive Beatmung) zu ermöglichen und gleichzeitig die Oxygenierung zu sichern. Die Verbesserung der Oxygenierung während und nach Bauchlagerung ist bei diesen Patienten nicht mit der Zunahme der Tidalvolumina erklärbar.

Die Verbesserung der Oxygenierung könnte auch durch die in Bauchlage stattfindende Spontanatmung unter ECMO und die damit einhergehende bessere Ventilation der abhängenden und zwerchfellnahen Lungenareale begünstigt sein.<sup>60</sup> Da der Anteil der Spontanatmung über die Positionen und Prozeduren unverändert bleibt (Abbildung 15), ist dies ebenfalls nicht als Ursache anzunehmen.

Weitere mögliche Determinanten oder Maßnahmen, die konkurrierend zur Bauchlagerung zur Verbesserung der Oxygenierung führen könnten, sind die Heraufnahme der Blutflüsse an der ECMO oder die relative Zunahme des Blutflusses an der veno-venösen ECMO im Vergleich zum Herzzeitvolumen des Patienten (siehe 3.3). Eine Veränderung der Blutflüsse an der ECMO als Ursache für die Verbesserung der Oxygenierung kann anhand der Daten ausgeschlossen werden (Abbildung 6). Die Herzzeitvolumina können unter ECMO-Bedingungen mit den gebräuchlichen Dilutionsmethoden (Pulmonalarterienkatheter, PiCCO) nicht sicher berechnet werden und waren im Untersuchungszeitraum nicht Bestandteil der klinischen Routine unter ECMO. Intermittierende Pumpenstopps für eine Messung kommen wegen der möglichen Gerinnselbildung und der Gefahr der Hypoxie im klinischen Alltag nur in Ausnahmesituationen vor (Schlauchwechsel, Differentialdiagnosen). Die Beurteilung mittels intermittierender Echokardiographien ist klinische Praxis, in Bauchlage aber nicht gut anwendbar, so dass keine sichere Aussage bezüglich Veränderungen des Herzzeitvolumens in Bauchlage als Ursache für Änderungen der Oxygenierung gemacht werden kann. Die Verbesserung der Oxygenierung unter

Bauchlage als Effekt einer relativen Zunahme der ECMO-Blutflüsse durch einen Abfall des Herzzeitvolumen erscheint unwahrscheinlich, kann aber mit Messwerten nicht sicher belegt werden. Die Oxygenierung ( $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ -Quotient) nimmt im Median in Bauchlage um 12-45 % zu. Eine so deutliche Verbesserung der Oxygenierung müsste einen deutlichen Abfall des Herzzeitvolumens bedeuten. Der mittlere arterielle Druck und die Herzfrequenz waren bei unseren Patienten in Bauchlage unverändert (Abbildung 16 + Abbildung 17) und die Noradrenalin-Dosierung konnte signifikant gesenkt werden (Abbildung 18). Dies spricht gegen einen gravierenden Abfall des Herzzeitvolumens als Ursache der relativen Erhöhung der ECMO-Blutflüsse als Ursache der Oxygenierungsverbesserung.

Am ehesten scheint ein in Bauchlage stattfindendes Rekrutment Ursache der Oxygenierungsverbesserung zu sein. Dies lässt sich jedoch an Hand der erhobenen Beatmungsparameter nicht darstellen. Reutershan et al.<sup>27</sup> konnten bei Respondern der Bauchlage (Steigerung des  $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$  um  $\geq 30\%$  am Ende der BL (nach 8h)) ein Rekrutment an Hand einer signifikanten Zunahme des end-expiratorischen Lungenvolumens (EELV) nachweisen. Dabei wurde das EELV mittels Rückatmung von Schwefelhexafluorid in einem geschlossenen System bestimmt. Dies ist jedoch aufwendig und für die klinische Routine wenig geeignet. Außerdem erfolgte bei Reutershan et al. die Unterteilung in Responder und Nicht-Responder, wodurch ein Nachweis des zu Grunde liegenden Mechanismus bei den Respondern im Gegensatz zu den Nicht-Respondern möglich ist. Ohne diese Einteilung der Patienten sind Unterschiede in der Atemmechanik vor allem bei kleinen Patientenkollektiven schwer herauszuarbeiten.

Auch neuere Verfahren zur bettseitigen Beurteilung der regionalen Gasverteilung wie die elektrische Impedanztomographie (EIT) sind aktuell in der klinischen Erprobung.<sup>61</sup> Alternative CT-morphologische Beurteilungen gehören im klinischen Alltag außerhalb von Studien nicht zum Standard und ihre Indikation muss wegen der hohen Strahlenbelastung und der Notwendigkeit von Transporten ins CT und der damit verbundenen Risiken kritisch geprüft werden.

Eine deutliche Verbesserung der Oxygenierung durch die Bauchlage ist für Patienten ohne ECMO hinreichend beschrieben.<sup>33,59</sup> Kürzlich konnte auch eine signifikante Verbesserung des Outcomes durch die Behandlung mit Bauchlagerung gezeigt werden.<sup>38</sup> Bei den Patienten in unserer Analyse konnte auch unter ECMO die Oxygenierung durch Bauchlagerung verbessert werden. Die Oxygenierung ( $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ -Quotient) unserer Patienten betrug im Median nach

ECMO-Anschluss und vor erster Bauchlage 69 mmHg (IQR: 53-155 mmHg). Das bedeutet, dass ein Großteil der Patienten selbst unter ECMO-Therapie einen marginalen Gasaustausch hat. Durch Bauchlagerung unter ECMO-Therapie kann die Oxygenierung ohne eine Eskalation der Beatmungsdrücke weiter verbessert werden.

Bei Patienten mit schwerstem ARDS konnten als Folge einer Hypoxie Einschränkungen der Aufmerksamkeit, des Gedächtnisses, der Intelligenz, der Denkgeschwindigkeit, der visuell-räumlichen Fähigkeiten und Störungen bei der Ausführung von Tätigkeiten noch nach einem Jahr nach Krankheitsbeginn beobachtet werden.<sup>62</sup> Diese korrelierten in der Schwere mit dem Ausmaß der Hypoxämie: eine Sättigung <85% führte zu mehr kognitiven Einschränkungen als eine Sättigung von unter 90%, eine Sättigung von <80% führte zu mehr kognitiven Einschränkungen als eine Sättigung <85%. Recherchen in den Datenbanken Pubmed, Medline, Cochrane Database ergaben für Suchbegriffe wie „limit critical hypoxemia“/ „threshold critical hypoxemia“/„limit critical PaO<sub>2</sub>“ keine Ergebnisse. Ein einzelner Messwert wie der PaO<sub>2</sub>-Wert oder die arterielle Sauerstoffsättigung allein kann diesen Zusammenhang nicht ausreichend beschreiben. Das Sauerstoffangebot für die Zellen wird bestimmt durch den arteriellen Gehalt des Blutes an Sauerstoff  $[(C_aO_2 = SpO_2 \times Hb \times 1,34) + (PaO_2 \times 0,003)]$ , abhängig von Sauerstoffsättigung, Hämoglobingehalt des Blutes, physikalisch gelöstem Sauerstoff] und vom Herzzeitvolumen (HZV). Unter ECMO setzt sich das gesamte Sauerstoffangebot aus dem Anteil aus der Lunge und dem Anteil aus der ECMO zusammen. Das Sauerstoffangebot durch die ECMO ist abhängig vom Pumpenminutenvolumen und ebenso von Sättigung, Hämoglobingehalt des Blutes und physikalisch gelöstem Sauerstoff. Der Sauerstoffbedarf bestimmt ebenso die mögliche zelluläre, regionale oder globale Sauerstoffschuld und kann durch Fieber, Agitation, Schmerzen oder gesteigerte Atemarbeit erhöht sein. In der Praxis wird meist statt der Ermittlung des Sauerstoffangebotes und -bedarfs ein PaO<sub>2</sub>-Wert < 50 mmHg in der Regel als so kritisch angesehen, dass er vielfach als Parameter für einen notfallmäßigen ECMO-Anschluss angegeben wird.<sup>54,63</sup> Auch wenn sich keine klaren Grenzwerte zur Vermeidung einer lebensbedrohlichen Minderversorgung der Gewebe mit Sauerstoff festlegen lassen, ist anzunehmen, dass ECMO selbst und Bauchlagerung unter ECMO dazu beitragen könnten, eine kritische Hypoxämie zu vermeiden.

Während der einzelnen Bauchlagen kam es in unserer Untersuchung zu einer Steigerung des PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub>-Quotienten von im Median 31 mmHg in Bauchlage und 25 mmHg nach Bauchlage

während der 1. Prozedur und zu einer Steigerung von im Median 24 mmHg in Bauchlage und 47 mmHg danach während der 2. Prozedur. In der Meta-Analyse von Tiruvoipati et al.<sup>43</sup> zur Bauchlagerung bei ARDS-Patienten ohne ECMO wird bei Mischung aller Daten (1287 Patienten aus 5 Studien) eine Verbesserung der Oxygenierung von 21,2 mmHg (weighted mean difference) in Bauchlage beschrieben.

Alsaghir et al.<sup>20</sup> geben in ihrer Meta-Analyse an ARDS-Patienten ohne ECMO (1310 Patienten aus 5 Studien) eine Steigerung der Oxygenierung in Bauchlage um 51,5 mmHg (weighted mean difference) in der frühen Phase des ARDS an (12 Stunden-2 Tage), eine Steigerung um 43,87 mmHg für die mittlere Phase (4 Tage) und eine Steigerung um 24,89 mmHg für die späte Phase (7-10 Tage). Beide Meta-Analysen belegen eine signifikante Steigerung der Oxygenierung während der Bauchlage.

Die Verbesserung der Oxygenierung in Bauchlage bei unseren Patienten hat ein ähnliches Ausmaß wie in der Meta-Analyse von Tiruvoipati et al.<sup>43</sup> ohne ECMO. Der Effekt der Bauchlage auf die Oxygenierung ist bei kürzerer Beatmungsdauer vor Bauchlagerung ausgeprägter.<sup>20</sup> Unsere Patienten hatten ihre 1. Bauchlagerung unter ECMO nach im Median 6 Beatmungstagen. Vergleicht man dies mit den Daten der Meta-Analyse von Alsaghir et al.<sup>20</sup>, ist dies am besten mit der späten Phase des ARDS (7-10 Tage) zu vergleichen. Die Oxygenierung verbesserte sich bei unseren Patienten in ähnlichem Ausmaß wie in dieser Studie. Durch Bauchlagerung unter ECMO kommt es bei unseren Patienten zu einer ähnlichen Verbesserung der Oxygenierung wie in den 2 Meta-Analysen zur Bauchlagerung ohne ECMO.

Die Verbesserung der Oxygenierung hielt nach Beendigung der Bauchlage in Rückenlage an und verbesserte sich bei einigen Patienten weiter in Rückenlage, so dass von einem anhaltenden Effekt (persistierende Response) gesprochen werden kann. In 14 von 24 (58%) ausgewerteten Bauchlagen gab es eine Verbesserung des  $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ -Quotienten von mehr als 20% (Response) nach Bauchlage (post-BL) im Vergleich zu vor BL (pre-BL). 10 der 12 Patienten waren in mindestens einer der Bauchlagen Responder, wohingegen 2 Patienten keine Responder waren. Während der 1. Prozedur (1. Bauchlage) waren 6 Patienten (50%) Responder. 8 der Patienten (66,7%) waren in der 2. Prozedur (2. BL) Responder. In den 24 ausgewerteten Bauchlagen fiel der  $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ -Quotient bei 6 Patienten, 3 Patienten hatten einen Abfall von mehr als 20%.

Anzumerken ist, dass bei einem Teil der Patienten der Effekt erst in der 2. Bauchlage zum Tragen kommt. Dies mag mit der Dauer der Bauchlage assoziiert sein und rechtfertigt bei Nicht-Response bei der 1. Bauchlage die Durchführung einer 2. BL. Es sollten jedoch Risiko und Nutzen (Response) berücksichtigt werden, um Nicht-Responder vor multiplen Bauchlagen mit möglichen Risiken zu bewahren.

Daten zur persistierenden Response nach dem Zurückdrehen aus der Bauchlage werden in beiden Meta-Analysen nicht angegeben. Allgemein gibt es zur Beurteilung der Effekte der Bauchlagerung auf den Gasaustausch keine einheitlichen Messzeitpunkte und keine allgemeingültige Definition einer Response (Tabelle 8). Die Erhebung zu einem frühen Zeitpunkt der Bauchlage erfasst vorwiegend Effekte der Blutflussumverteilung. Die Verbesserung der Oxygenierung nach einer festgelegten Dauer von mehreren Stunden oder nach Zurückdrehen in Rückenlage ist Ausdruck eines anhaltenden Rekrutments durch die Bauchlagerung. In unserer retrospektiven Analyse wird als Response eine anhaltende Verbesserung nach dem Zurückdrehen in Rückenlage verstanden (persistierende Response). Eine Rescue-Bauchlage bei Patienten, die von einer akuten Hypoxie vital bedroht sind, erhofft eine schnelle Verbesserung unmittelbar nach Umlagerung zur Lebensrettung. Dieser Soforteffekt ist für die anhaltende Verbesserung nicht relevant. In dieser Analyse wurde der anhaltende Effekt auf die Verbesserung der Oxygenierung untersucht, der in erster Linie mit einem Rekrutment assoziiert ist. Dies soll zu einer homogeneren Ventilation der Lunge und einer Reduktion der Beatmungsdrücke beitragen und helfen, einen möglichen Beatmungsschaden zu limitieren.



Tabelle 8 : Beschreibung der Response auf Bauchlagerung bei ARDS in publizierten Studien (alphabetisch)

Studie, Studiendesign, ARDS Patienten [n]	Definition Response	Zeitpunkt der Response	Responder-rate [%]	Definition Persistierende Response	Zeitpunkt Persistierende Response	Persistierende Responder [%]
Blanch et al. <sup>44</sup> UPS n=23	PaO <sub>2</sub> /FiO <sub>2</sub> >15%	nach 60-90 min in BL	70%	n.a.	n.a.	n.a.
Chatte et al. <sup>64</sup> UPS n=32	PaO <sub>2</sub> /FiO <sub>2</sub> ≥20 mmHg	nach 1h in BL	78%	Bleibende Verbesserung	nach 1h in RL	41%
Flaatten et al. <sup>65</sup> , UPS n=14	PaO <sub>2</sub> /FiO <sub>2</sub> ≥10%	nach 1h in BL	79%	n.a.	n.a.	n.a.
Gattinoni et al. <sup>33</sup> multicenter RCT n=304*	PaO <sub>2</sub> /FiO <sub>2</sub> >10mmHg	am Ende der BL (7,0±1,8 h)	in 73,2% der BL	n.a.	n.a.	n.a.
Lee DL et al. <sup>66</sup> UPS n=22	PaO <sub>2</sub> /FiO <sub>2</sub> ≥20 mmHg	nach 12h in BL	64%	PaO <sub>2</sub> /FiO <sub>2</sub> >pre-BL	nach 2h in RL	64%
Lee K et al. <sup>67</sup> RU n=96	PaO <sub>2</sub> /FiO <sub>2</sub> ↑ ≥ 20 mmHg PaCO <sub>2</sub> ↓ ≥1mmHg	8 -12h in BL	63% (PaO <sub>2</sub> ) 53% (PaCO <sub>2</sub> )	n.a.	n.a.	n.a.
Lewandowski et al. <sup>53</sup> , UPS n=122	PaO <sub>2</sub> ≥10 mmHg	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.
Nakos et al. <sup>68</sup> UPS n=20	PaO <sub>2</sub> /FiO <sub>2</sub> ≥20%	gesamt: frühe R.: nach 30 min: späte R.: nach 2h:	75% 60% 15%	PaO <sub>2</sub> /FiO <sub>2</sub> > pre-PrP	nach 12-48h in RL	n.a.
Papazian et al. <sup>69</sup> , UPS n=49	PaO <sub>2</sub> /FiO <sub>2</sub> ≥20%	1h und/oder 6h	76%	PaO <sub>2</sub> /FiO <sub>2</sub> ≥20% im Vergleich zu pre-BL	nach 1h in RL	67%
Reutershan et al. <sup>27</sup> , UPT n=12	PaO <sub>2</sub> /FiO <sub>2</sub> ≥30%	am Ende der BL (8h)	67%	n.a.	n.a.	n.a.
Rossetti, et al. <sup>70</sup> , UPS, n=41	PaO <sub>2</sub> /FiO <sub>2</sub> >15%	30, 60, 120, 180 min	78%	PaO <sub>2</sub> /FiO <sub>2</sub> >15% im Vergleich zu pre-BL	1h 24h 48h in RL	51% 34% 24%

ARDS= acute respiratory distress syndrome, UPS=unkontrollierte prospektive Studie, RCT=randomisierte kontrollierte Studie, RU= Retrospektive Untersuchung, PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub>= arterieller Sauerstoffpartialdruck/inspiratorische Sauerstoffkonzentration, PaCO<sub>2</sub>= arterieller CO<sub>2</sub>-Partialdruck, ↑= Steigerung, ↓= Abfall, BL=Bauchlage, RL=Rückenlage, R = Responder, pre-BL= Ausgangswert vor BL in RL, h= Stunde(n), min= Minuten, n.a.= nicht angegeben, \*152 Patienten erhielten BL, Quelle: eigene Darstellung

### 5.3 Veränderungen der Kreislaufparameter durch die Bauchlage

Unter Bauchlage kam es zu keiner Veränderung des mittleren arteriellen Druckes und der Herzfrequenz (Abbildung 16 + Abbildung 17). Die Laufrate des Noradrenalins war in Bauchlage und danach signifikant reduziert (Abbildung 18). Studien zu Effekten der Bauchlage bei ARDS beschreiben keine signifikanten Veränderungen dieser Kreislaufparameter unter der Bauchlage.<sup>24,44,59</sup>

Bei den hier untersuchten Patienten kam es während der Bauchlagen zu signifikanten Anstiegen der mittleren pulmonalarteriellen Drücke, die nach Zurückdrehen in Rückenlage signifikant wieder abnahmen (siehe Abbildung 20 + Tabelle 6). Durch erhöhte pulmonalarterielle Drücke kommt es zu einer akuten Rechtsherzbelastung. Dies kann zur rechtskardialen Dysfunktion bzw. Insuffizienz führen und ist mit einer erhöhten Mortalität assoziiert.<sup>71</sup> Durch das vorhandene Kapillarleck kann das Lungenödem verstärkt werden.

Ein erhöhter pulmonalarterieller Druck kann durch einen erhöhten Gefäßtonus bedingt sein, mögliche Ursachen sind eine Hyperkapnie, eine Azidose oder die hypoxische pulmonale Vasokonstriktion. Die hier untersuchten Patienten hatten in Bauchlage durch die Anwendung der ECMO normale PaCO<sub>2</sub>-Werte und einen pH-Wert im Normbereich (siehe Abbildung 8 + Abbildung 10). Da die Oxygenierung in Bauchlage verbessert war, ist nicht von einer hypoxischen pulmonalen Vasokonstriktion auszugehen. Ein Anstieg des Herzzeitvolumens (HZV) kann ebenfalls zu einem Anstieg der pulmonalarteriellen Drücke führen. Da das HZV unter ECMO nicht regelhaft erfasst wurde, ist eine Aussage über den Einfluss des HZVs nicht sicher möglich. Ein deutlicher Anstieg des HZVs, der mit einer signifikanten Erhöhung der pulmonalarteriellen Mitteldrücke einhergeht, müsste mit einer deutlichen Veränderung des Blutdruckes oder der Herzfrequenz einhergehen, diese waren bei unseren Patienten jedoch unverändert. Eine Verlegung der Lungenstrombahn (z.B. durch Embolie, Akkumulation von Thrombozyten, vermehrte Gerinnungsaktivierung) hat ebenfalls einen Anstieg der pulmonalarteriellen Drücke zur Folge. Da die erhöhten Drücke nach Zurückdrehen in Rückenlage reversibel sind und sich signifikant senken, erscheint auch dieser Mechanismus unwahrscheinlich.

In der Literatur werden sowohl erhöhte als auch unveränderte pulmonalarterielle Drücke in Bauchlage bei Patienten ohne ECMO beschrieben: Die prospektive Studie an 16 Patienten mit

ALI bzw. ARDS ohne ECMO von Pelosi et al.<sup>59</sup> beschreibt einen signifikanten Anstieg der pulmonalarteriellen Drücke nach 30 min und 120 min in Bauchlage und ein Absinken nach Zurückdrehen. Der arterielle CO<sub>2</sub>-Partialdruck stieg in Bauchlage leicht an, wenn auch nicht signifikant. Als Mechanismus vermuteten die Autoren eine Verlagerung des Herzens und der Nulllinie nach ventral in Bauchlage.

Borelli et al.<sup>72</sup> untersuchten die Effekte von Bauchlage und additivem inhalativen NO auf den Gasaustausch und die Hämodynamik an 14 ARDS-Patienten ohne ECMO. Bei der Untersuchung des Effektes durch die Bauchlage fanden sie signifikant erhöhte Werte des pulmonalarteriellen Mitteldruckes, des pulmonalarteriellen Verschlussdruckes und des zentralen Venendruckes in Bauchlage. Die PaCO<sub>2</sub>-Werte waren in Bauchlage ebenfalls erhöht, während der Cardiac Index und der pulmonalarterielle Gefäßwiderstand unverändert blieben. Die Autoren vermuten auf Grund der gleichsinnigen Veränderung der intravaskulären Drücke eine Veränderung der Referenznulllinie durch die Umlagerung.

Pappert et al.<sup>24</sup> beschreiben in ihrer prospektiven Studie an 12 ARDS-Patienten ohne ECMO einen nicht signifikanten Anstieg des mittleren pulmonalarteriellen Druckes in Bauchlage von 27,9±3,1 mmHg auf 31,3±5,4 mmHg und einen Abfall auf 25,4±3,8 mmHg nach Zurückdrehen in Rückenlage. Gleichzeitig waren in Bauchlage die PaCO<sub>2</sub>-Werte signifikant erhöht bei einer signifikanten Abnahme des Atemminutenvolumens, beides war nach Zurückdrehen in Rückenlage reversibel. Das HZV blieb unter der Bauchlage unverändert, so dass der Anstieg des PaCO<sub>2</sub> als Ursache spekuliert werden kann.

Blanch et al.<sup>44</sup> beschrieben in ihrer prospektiven Studie an 23 ARDS-Patienten ohne ECMO zu den Kurzzeiteffekten der Bauchlage keine signifikante Veränderung der pulmonalarteriellen Drücke nach dem Umlagern in Bauchlage. Es änderten sich weder der PaCO<sub>2</sub>-Wert noch das HZV signifikant in Bauchlage.

Richard et al.<sup>29</sup> zeigten in ihrer tierexperimentellen Arbeit einen signifikanten Abfall der pulmonalarteriellen Drücke in Bauchlage. Gleichzeitig waren hier tendenziell die arteriellen CO<sub>2</sub>-Partialdrücke in Bauchlage niedriger und das HZV vermindert.

Zusammenfassend wird in den Studien zur Bauchlagerung bei ARDS ohne ECMO ein Anstieg bzw. Abfall der pulmonalarteriellen Drücke in Bauchlage sowohl im Zusammenhang mit den PaCO<sub>2</sub>-Werten und dem HZV als auch im Zusammenhang mit einer veränderten Referenznulllinie diskutiert. In unserer Untersuchung konnten die PaCO<sub>2</sub>- und pH-Werte unter

ECMO jedoch konstant gehalten werden und lassen einen Einfluss unwahrscheinlich erscheinen. Eine Aussage über die Position der Referenznulllinie ist in einer retrospektiven Untersuchung nicht mehr möglich. Die erhöhten pulmonalarteriellen Drücke in Bauchlage können hier nur beschrieben werden, der zu Grunde liegende Mechanismus und die Folgen bleiben zum aktuellen Zeitpunkt unklar. Ein messachsenunabhängiges Verfahren könnte Aufschluss darüber geben, ob es sich um ein Messproblem oder einen tatsächlichen Effekt der Bauchlage handelt.

## 5.4 Veränderungen der Sedierung während der Bauchlage

Bei Bauchlagerung unter ECMO kam es zu keiner signifikanten Steigerung der Midazolamdosierungen während der ersten beiden Bauchlagen (Abbildung 21). Auswertungen der Opioiddosierungen erschienen auf Grund der kleinen Fallzahl und Wechsel in der Medikation nicht sinnvoll.

Bei maschinell beatmeten Patienten führt die kontinuierliche Infusion von Sedierungsmedikamenten zu mehr Beatmungstagen und längerer Intensivbehandlungsdauer im Vergleich zu Patienten mit kurzzeitiger täglicher Unterbrechung der Sedierung.<sup>73</sup> Als Folge des verlängerten ITS-Aufenthaltes lassen sich mehr Komplikationen (beatmungsassoziierte Pneumonie, Barotrauma etc.) in dieser Patientengruppe nachweisen.<sup>74</sup> Gattinoni et al.<sup>33</sup> beschreiben in ihrer multizentrischen, prospektiv, randomisierten Studie zu ARDS und Bauchlage ohne ECMO bei 55,2% der Patienten in Bauchlage die Notwendigkeit einer erhöhten Sedierung und bei 27,7% den gesteigerten Einsatz von Muskelrelaxantien. Taccone et al.<sup>35</sup> geben für ihre Studie zu ARDS und Bauchlage ohne ECMO für die Bauchlagengruppe in 80,4% der Patienten die Notwendigkeit für eine höhere Sedierung und den Einsatz von Muskelrelaxantien an im Vergleich zur Rückenlagegruppe mit 56,3% ( $p < 0,001$ ). Dabei war die Dauer der Beatmung bei den 28-Tagesüberlebenden in der Bauchlagengruppe höher (25 Tage) als in der Rückenlagengruppe (19 Tage) und der Intensivaufenthalt war mit 17,5 Tagen länger als mit 16 Tagen in der Rückenlagengruppe. In unserer Patientengruppe kam es zu keiner signifikanten Steigerung der Midazolamdosierung unter Bauchlage. Die Patienten hatten einen Spontanatemanteil von 10-13% des Atemminutenvolumens auch unter Bauchlage. Unsere Ergebnisse deuten an, dass durch Bauchlage nicht zwingend eine Steigerung der Analgsedierung mit dem Risiko der Zunahme an Beatmungstagen erforderlich sein muss. Zu Recht ist die

Zunahme der Sedierung in der Studie von Taccone et al.<sup>35</sup> klar als Komplikation bewertet. Muskelrelaxantien wurden in der Charité nicht routinemäßig eingesetzt und beeinträchtigten daher die Spontanatmung nicht.

## 5.5 Limitationen

Auch wenn dies eine retrospektive Analyse an nur 12 Patienten ist, ist es trotzdem der größte Datensatz, der zu erwachsenen Patienten zur Bauchlagerung unter ECMO vorliegt. Komplikationen wie Verluste und Diskonnektionen von intravaskulären Kathetern und Beatmungsschläuchen können in retrospektiven Analysen unentdeckt bleiben, fallen jedoch in einer kontinuierlichen Datenübertragung mittels PDMS wie in dieser Analyse auf. Diese Daten sind nicht generalisierbar und gelten für Rollerpumpen. Aktuell gab es einige technische Verbesserungen wie die Einführung von Zentrifugalpumpen, neue Kannülendesigns, neue Oxygenatoren und kleinere, mobilere Systeme.

## 5.6 Schlussfolgerung

Patienten mit schwerem akuten Lungenversagen wurden im Zentrum mit Bauchlagerung während einer ECMO-Therapie behandelt. Schwerwiegende Komplikationen, wie z.B. ECMO-Kanülendislokationen oder akzidentielle Extubationen sind im Zusammenhang mit der Bauchlagerung nicht aufgetreten. Durch die Bauchlagerung kam es zu einer Verbesserung der Oxygenierung, die auch nach Zurückdrehen in Rückenlage anhielt. Obwohl an Hand der erhobenen Daten nicht nachweisbar, könnte ein durch Bauchlage stattfindendes Rekrutment Ursache der anhaltenden Verbesserung des Gasaustausches sein. Auch kam es unter Bauchlage nicht zu vermehrten Kreislaufinstabilitäten, im Verlauf konnten die Katecholamindosierungen teilweise sogar reduziert werden. Die Ursache des regelhaften Anstiegs des pulmonalarteriellen Mitteldruckes in Bauchlage und dessen Abfall nach Bauchlage bleibt zum aktuellen Zeitpunkt unklar.

Diese Arbeit ist eine erste retrospektive Untersuchung und hat die oben genannten Limitationen. Eine prospektive Untersuchung an einer größeren Patientengruppe mit den aktuellen moderneren ECMO-Systemen wäre wünschenswert. Hier könnte untersucht werden, ob die Bauchlagerung unter ECMO zu einer Reduktion der Beatmungsinvasivität und zu weniger kognitiven Defiziten durch Hypoxämie und letztlich zu einem besseren Outcome beitragen kann.

## 6 Literatur

1. Villar J, Slutsky AS. The incidence of the adult respiratory distress syndrome. *The American review of respiratory disease* 1989;140:814-6.
2. Lewandowski K, Metz J, Deutschmann C, et al. Incidence, severity, and mortality of acute respiratory failure in Berlin, Germany. *American journal of respiratory and critical care medicine* 1995;151:1121-5.
3. Zambon M, Vincent JL. Mortality rates for patients with acute lung injury/ARDS have decreased over time. *Chest* 2008;133:1120-7.
4. Bernard GR, Artigas A, Brigham KL, et al. The American-European Consensus Conference on ARDS. Definitions, mechanisms, relevant outcomes, and clinical trial coordination. *American journal of respiratory and critical care medicine* 1994;149:818-24.
5. Bersten AD, Edibam C, Hunt T, Moran J, Australian, New Zealand Intensive Care Society Clinical Trials G. Incidence and mortality of acute lung injury and the acute respiratory distress syndrome in three Australian States. *American journal of respiratory and critical care medicine* 2002;165:443-8.
6. Ashbaugh DG, Bigelow DB, Petty TL, Levine BE. Acute respiratory distress in adults. *Lancet* 1967;2:319-23.
7. Force ADT, Ranieri VM, Rubenfeld GD, et al. Acute respiratory distress syndrome: the Berlin Definition. *JAMA : the journal of the American Medical Association* 2012;307:2526-33.
8. Marshall R, Bellingan G, Laurent G. The acute respiratory distress syndrome: fibrosis in the fast lane. *Thorax* 1998;53:815-7.
9. Zapol WM, Snider MT. Pulmonary hypertension in severe acute respiratory failure. *The New England journal of medicine* 1977;296:476-80.
10. Dreyfuss D, Saumon G. Ventilator-induced lung injury: lessons from experimental studies. *American journal of respiratory and critical care medicine* 1998;157:294-323.
11. Ranieri VM, Suter PM, Tortorella C, et al. Effect of mechanical ventilation on inflammatory mediators in patients with acute respiratory distress syndrome: a randomized controlled trial. *JAMA : the journal of the American Medical Association* 1999;282:54-61.
12. Ranieri VM, Giunta F, Suter PM, Slutsky AS. Mechanical ventilation as a mediator of multisystem organ failure in acute respiratory distress syndrome. *JAMA : the journal of the American Medical Association* 2000;284:43-4.
13. Rivers E, Nguyen B, Havstad S, et al. Early goal-directed therapy in the treatment of severe sepsis and septic shock. *The New England journal of medicine* 2001;345:1368-77.
14. Siobal MS, Hess DR. Are inhaled vasodilators useful in acute lung injury and acute respiratory distress syndrome? *Respiratory care* 2010;55:144-57; discussion 57-61.

15. Ventilation with lower tidal volumes as compared with traditional tidal volumes for acute lung injury and the acute respiratory distress syndrome. The Acute Respiratory Distress Syndrome Network. *The New England journal of medicine* 2000;342:1301-8.
16. Falke KJ, Pontoppidan H, Kumar A, Leith DE, Geffin B, Laver MB. Ventilation with end-expiratory pressure in acute lung disease. *The Journal of clinical investigation* 1972;51:2315-23.
17. Villar J, Kacmarek RM, Perez-Mendez L, Aguirre-Jaime A. A high positive end-expiratory pressure, low tidal volume ventilatory strategy improves outcome in persistent acute respiratory distress syndrome: a randomized, controlled trial. *Critical care medicine* 2006;34:1311-8.
18. Hager DN, Krishnan JA, Hayden DL, Brower RG, Network ACT. Tidal volume reduction in patients with acute lung injury when plateau pressures are not high. *American journal of respiratory and critical care medicine* 2005;172:1241-5.
19. Abroug F, Ouanes-Besbes L, Elatrous S, Brochard L. The effect of prone positioning in acute respiratory distress syndrome or acute lung injury: a meta-analysis. *Areas of uncertainty and recommendations for research. Intensive care medicine* 2008;34:1002-11.
20. Alsaghir AH, Martin CM. Effect of prone positioning in patients with acute respiratory distress syndrome: a meta-analysis. *Critical care medicine* 2008;36:603-9.
21. Sud S, Sud M, Friedrich JO, Adhikari NK. Effect of mechanical ventilation in the prone position on clinical outcomes in patients with acute hypoxemic respiratory failure: a systematic review and meta-analysis. *CMAJ : Canadian Medical Association journal = journal de l'Association medicale canadienne* 2008;178:1153-61.
22. Lamm WJ, Graham MM, Albert RK. Mechanism by which the prone position improves oxygenation in acute lung injury. *American journal of respiratory and critical care medicine* 1994;150:184-93.
23. Mure M, Domino KB, Lindahl SG, Hlastala MP, Altemeier WA, Glenny RW. Regional ventilation-perfusion distribution is more uniform in the prone position. *J Appl Physiol (1985)* 2000;88:1076-83.
24. Pappert D, Rossaint R, Slama K, Gruning T, Falke KJ. Influence of positioning on ventilation-perfusion relationships in severe adult respiratory distress syndrome. *Chest* 1994;106:1511-6.
25. Albert RK, Hubmayr RD. The prone position eliminates compression of the lungs by the heart. *American journal of respiratory and critical care medicine* 2000;161:1660-5.
26. Gattinoni L, Pelosi P, Vitale G, Pesenti A, D'Andrea L, Mascheroni D. Body position changes redistribute lung computed-tomographic density in patients with acute respiratory failure. *Anesthesiology* 1991;74:15-23.
27. Reutershan J, Schmitt A, Dietz K, Unertl K, Fretschner R. Alveolar recruitment during prone position: time matters. *Clinical science* 2006;110:655-63.
28. Servillo G, Roupie E, De Robertis E, et al. Effects of ventilation in ventral decubitus position on respiratory mechanics in adult respiratory distress syndrome. *Intensive care medicine* 1997;23:1219-24.

29. Richard JC, Bregeon F, Costes N, et al. Effects of prone position and positive end-expiratory pressure on lung perfusion and ventilation. *Critical care medicine* 2008;36:2373-80.
30. Valenza F, Guglielmi M, Maffioletti M, et al. Prone position delays the progression of ventilator-induced lung injury in rats: does lung strain distribution play a role? *Critical care medicine* 2005;33:361-7.
31. Broccard AF, Shapiro RS, Schmitz LL, Ravenscraft SA, Marini JJ. Influence of prone position on the extent and distribution of lung injury in a high tidal volume oleic acid model of acute respiratory distress syndrome. *Critical care medicine* 1997;25:16-27.
32. Broccard A, Shapiro RS, Schmitz LL, Adams AB, Nahum A, Marini JJ. Prone positioning attenuates and redistributes ventilator-induced lung injury in dogs. *Critical care medicine* 2000;28:295-303.
33. Gattinoni L, Tognoni G, Pesenti A, et al. Effect of prone positioning on the survival of patients with acute respiratory failure. *The New England journal of medicine* 2001;345:568-73.
34. Mancebo J, Fernandez R, Blanch L, et al. A multicenter trial of prolonged prone ventilation in severe acute respiratory distress syndrome. *American journal of respiratory and critical care medicine* 2006;173:1233-9.
35. Taccone P, Pesenti A, Latini R, et al. Prone positioning in patients with moderate and severe acute respiratory distress syndrome: a randomized controlled trial. *JAMA : the journal of the American Medical Association* 2009;302:1977-84.
36. Sud S, Friedrich JO, Taccone P, et al. Prone ventilation reduces mortality in patients with acute respiratory failure and severe hypoxemia: systematic review and meta-analysis. *Intensive care medicine* 2010;36:585-99.
37. Gattinoni L, Carlesso E, Taccone P, Polli F, Guerin C, Mancebo J. Prone positioning improves survival in severe ARDS: a pathophysiologic review and individual patient meta-analysis. *Minerva anesthesiologica* 2010;76:448-54.
38. Guerin C, Reignier J, Richard JC, et al. Prone positioning in severe acute respiratory distress syndrome. *The New England journal of medicine* 2013;368:2159-68.
39. Guerin C, Gaillard S, Lemasson S, et al. Effects of systematic prone positioning in hypoxemic acute respiratory failure: a randomized controlled trial. *JAMA : the journal of the American Medical Association* 2004;292:2379-87.
40. Fridrich P, Krafft P, Hochleuthner H, Mauritz W. The effects of long-term prone positioning in patients with trauma-induced adult respiratory distress syndrome. *Anesthesia and analgesia* 1996;83:1206-11.
41. Fernandez R, Trenchs X, Klamburg J, et al. Prone positioning in acute respiratory distress syndrome: a multicenter randomized clinical trial. *Intensive care medicine* 2008;34:1487-91.
42. Leonet S, Fontaine C, Moraine JJ, Vincent JL. Prone positioning in acute respiratory failure: survey of Belgian ICU nurses. *Intensive care medicine* 2002;28:576-80.



43. Tiruvoipati R, Bangash M, Manktelow B, Peek GJ. Efficacy of prone ventilation in adult patients with acute respiratory failure: a meta-analysis. *Journal of critical care* 2008;23:101-10.
44. Blanch L, Mancebo J, Perez M, et al. Short-term effects of prone position in critically ill patients with acute respiratory distress syndrome. *Intensive care medicine* 1997;23:1033-9.
45. Hill JD, O'Brien TG, Murray JJ, et al. Prolonged extracorporeal oxygenation for acute post-traumatic respiratory failure (shock-lung syndrome). Use of the Bramson membrane lung. *The New England journal of medicine* 1972;286:629-34.
46. Zapol WM, Snider MT, Hill JD, et al. Extracorporeal membrane oxygenation in severe acute respiratory failure. A randomized prospective study. *JAMA : the journal of the American Medical Association* 1979;242:2193-6.
47. Morris AH, Wallace CJ, Menlove RL, et al. Randomized clinical trial of pressure-controlled inverse ratio ventilation and extracorporeal CO<sub>2</sub> removal for adult respiratory distress syndrome. *American journal of respiratory and critical care medicine* 1994;149:295-305.
48. UK collaborative randomised trial of neonatal extracorporeal membrane oxygenation. UK Collaborative ECMO Trail Group. *Lancet* 1996;348:75-82.
49. Peek GJ, Mugford M, Tiruvoipati R, 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;374:1351-63.
50. Hemmila MR, Rowe SA, Boules TN, et al. Extracorporeal life support for severe acute respiratory distress syndrome in adults. *Annals of surgery* 2004;240:595-605; discussion - 7.
51. Bein T, Muller T, Weber-Carstens S. [Extracorporeal lung support procedures (ECMO/iLA)]. *Pneumologie* 2008;62:137-42.
52. Haefner SM, Bratton SL, Annich GM, Bartlett RH, Custer JR. Complications of intermittent prone positioning in pediatric patients receiving extracorporeal membrane oxygenation for respiratory failure. *Chest* 2003;123:1589-94.
53. Lewandowski K, Rossaint R, Pappert D, et al. High survival rate in 122 ARDS patients managed according to a clinical algorithm including extracorporeal membrane oxygenation. *Intensive care medicine* 1997;23:819-35.
54. Deja M, Hommel M, Weber-Carstens S, et al. Evidence-based therapy of severe acute respiratory distress syndrome: an algorithm-guided approach. *The Journal of international medical research* 2008;36:211-21.
55. Pappalardo F, Pieri M, Greco T, et al. Predicting mortality risk in patients undergoing venovenous ECMO for ARDS due to influenza A (H1N1) pneumonia: the ECMOnet score. *Intensive care medicine* 2013;39:275-81.
56. Ma DS, Kim JB, Jung SH, Choo SJ, Chung CH, Lee JW. Outcomes of venovenous extracorporeal membrane oxygenation support for acute respiratory distress syndrome in adults. *The Korean journal of thoracic and cardiovascular surgery* 2012;45:91-4.

57. Litmathe J, Sucker C, Easo J, Wigger L, Dapunt O. Prone and ECMO - a contradiction per se? *Perfusion* 2012;27:78-82.
58. Goettler CE, Pryor JP, Hoey BA, Phillips JK, Balas MC, Shapiro MB. Prone positioning does not affect cannula function during extracorporeal membrane oxygenation or continuous renal replacement therapy. *Critical care* 2002;6:452-5.
59. Pelosi P, Tubiolo D, Mascheroni D, et al. Effects of the prone position on respiratory mechanics and gas exchange during acute lung injury. *American journal of respiratory and critical care medicine* 1998;157:387-93.
60. Putensen C, Muders T, Varelmann D, Wrigge H. The impact of spontaneous breathing during mechanical ventilation. *Current opinion in critical care* 2006;12:13-8.
61. Putensen C, Wrigge H, Zinserling J. Electrical impedance tomography guided ventilation therapy. *Current opinion in critical care* 2007;13:344-50.
62. Hopkins RO, Weaver LK, Pope D, Orme JF, Bigler ED, Larson LV. Neuropsychological sequelae and impaired health status in survivors of severe acute respiratory distress syndrome. *American journal of respiratory and critical care medicine* 1999;160:50-6.
63. Lewandowski K LH, Lewandowski M, Falke KJ. Outcome and follow-up of adults following extracorporeal life support. *Extracorporeal Cardiopulmonary Support in Critical Care*. Ann Arbor USA: Extracorporeal Life Support Organization 2000:S. 531-62.
64. Chatte G, Sab JM, Dubois JM, Sirodot M, Gaussorgues P, Robert D. Prone position in mechanically ventilated patients with severe acute respiratory failure. *American journal of respiratory and critical care medicine* 1997;155:473-8.
65. Flaatten H, Aardal S, Hevroy O. Improved oxygenation using the prone position in patients with ARDS. *Acta anaesthesiologica Scandinavica* 1998;42:329-34.
66. Lee DL, Chiang HT, Lin SL, Ger LP, Kun MH, Huang YC. Prone-position ventilation induces sustained improvement in oxygenation in patients with acute respiratory distress syndrome who have a large shunt. *Critical care medicine* 2002;30:1446-52.
67. Lee K, Kim MY, Yoo JW, Hong SB, Lim CM, Koh Y. Clinical meaning of early oxygenation improvement in severe acute respiratory distress syndrome under prolonged prone positioning. *The Korean journal of internal medicine* 2010;25:58-65.
68. Nakos G, Tsangaris I, Kostanti E, et al. Effect of the prone position on patients with hydrostatic pulmonary edema compared with patients with acute respiratory distress syndrome and pulmonary fibrosis. *American journal of respiratory and critical care medicine* 2000;161:360-8.
69. Papazian L, Paladini MH, Bregeon F, et al. Is a short trial of prone positioning sufficient to predict the improvement in oxygenation in patients with acute respiratory distress syndrome? *Intensive care medicine* 2001;27:1044-9.
70. Rossetti HB, Machado FR, Valiatti JL, Amaral JL. Effects of prone position on the oxygenation of patients with acute respiratory distress syndrome. *Sao Paulo medical journal = Revista paulista de medicina* 2006;124:15-20.
71. Monchi M, Bellenfant F, Cariou A, et al. Early predictive factors of survival in the acute respiratory distress syndrome. A multivariate analysis. *American journal of respiratory and critical care medicine* 1998;158:1076-81.

72. Borelli M, Lampati L, Vascotto E, Fumagalli R, Pesenti A. Hemodynamic and gas exchange response to inhaled nitric oxide and prone positioning in acute respiratory distress syndrome patients. *Critical care medicine* 2000;28:2707-12.
73. Kress JP, Pohlman AS, O'Connor MF, Hall JB. Daily interruption of sedative infusions in critically ill patients undergoing mechanical ventilation. *The New England journal of medicine* 2000;342:1471-7.
74. Schweickert WD, Gehlbach BK, Pohlman AS, Hall JB, Kress JP. Daily interruption of sedative infusions and complications of critical illness in mechanically ventilated patients. *Critical care medicine* 2004;32:1272-6.

## Eidesstattliche Versicherung

„Ich, Anna Valesca Kipping, versichere an Eides statt durch meine eigenhändige Unterschrift, dass ich die vorgelegte Dissertation mit dem Thema: « Komplikationen und Effekte der Bauchlagerung während pumpengetriebener extrakorporaler Membranoxygenierung (ECMO) bei Patienten mit schwerem ARDS » 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 beruhen, sind als solche in korrekter Zitierung (siehe „Uniform Requirements for Manuscripts (URM)“ des ICMJE -[www.icmje.org](http://www.icmje.org)) kenntlich gemacht. Die Abschnitte zu Methodik (insbesondere praktische Arbeiten, Laborbestimmungen, statistische Aufarbeitung) und Resultaten (insbesondere Abbildungen, Graphiken und Tabellen) entsprechen den URM (s.o) und werden von mir verantwortet.

Meine Anteile an etwaigen Publikationen zu dieser Dissertation entsprechen denen, die in der untenstehenden gemeinsamen Erklärung mit dem/der Betreuer/in, angegeben sind. Sämtliche Publikationen, die aus dieser Dissertation hervorgegangen sind und bei denen ich Autor bin, entsprechen den URM (s.o) und werden von mir verantwortet.

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

Datum

Unterschrift

## **Anteilsklärung an etwaigen erfolgten Publikationen**

Anna Valesca Kipping hatte folgenden Anteil an den folgenden Publikationen:

Valesca Kipping, Steffen Weber-Carstens, Christian Lojewski, Paul Feldmann, Antje Rydlewski, Willehad Boemke, Claudia Spies, Marc Kastrup, Udo X. Kaisers, Klaus-D. Wernecke, Maria Deja, Prone position during ECMO is safe and improves oxygenation, The international Journal of Artificial Organs, Available online on 02.10.2013

Beitrag im Einzelnen: Datenerhebung, Datenauswertung, Co-Autorenschaft des Manuskripts

Unterschrift, Datum und Stempel der betreuenden Hochschullehrerin

Unterschrift der Doktorandin

## **Curriculum Vitae**

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

## **Danksagung**

Ich möchte mich bei Frau Prof. Dr. Maria Deja für die Überlassung des Themas und die gute und geduldige Betreuung dieser Arbeit bedanken. Herrn PD Dr. Steffen Weber-Carstens danke ich für die inhaltlich konstruktive Kritik, vor allem was Methodik und die Interpretation der Ergebnisse angeht.

Mein Dank bezüglich der statistischen Auswertung geht an Herrn Prof. Dr. Klaus-Dieter Wernecke und seine Mitarbeiterinnen Gerda Siebert und Brigitte Wegner, die geduldig immer wieder bei statistischen Fragen und Problemen geholfen haben.

Vielen Dank an Arne Feldheiser und Oliver Hunsicker, die mich beim Arbeiten mit dem Programm R unterstützt haben.

Ich danke meiner Familie und Freunden für die fortwährende Unterstützung und Motivation.