

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

DISSERTATION

Intrakranielle Blutungen bei Patienten mit akutem
Lungenversagen (ARDS) und venovenöser extrakorporaler
Membranoxygenierung (ECMO) – Charakterisierung von
Risikofaktoren, zeitlichem Verlauf und Outcome

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

vorgelegt der Medizinischen Fakultät
Charité – Universitätsmedizin Berlin

von

Lukas Beck

aus Kirchheimbolanden

Datum der Promotion: 04.03.2022

Vorwort

Die Ergebnisse der vorliegenden Arbeit sowie die dazugehörigen Abbildungen und Tabellen wurden teilweise vorab in den unten aufgelisteten Publikationen veröffentlicht. Eine Anteilserklärung erfolgt im Anhang.

Hunsicker O, Beck L, Krannich A, Finger T, Prinz V, Spies C, Weber-Carstens S, Wolf S, Graw JA, Menk M. Timing, Outcome, and Risk Factors of Intracranial Hemorrhage in Acute Respiratory Distress Syndrome Patients During Venovenous Extracorporeal Membrane Oxygenation. Crit Care Med. 2020.

Menk M, Beck L, Hunsicker O, Graw J-A, Finger T, Weber-Carstens S. Predictors and Outcomes of Intracranial Hemorrhage in Adult Patients with Acute Respiratory Distress Syndrome (ARDS) Treated with Extracorporeal Membrane Oxygenation (ECMO): An Observational Cohort Study. A40 CRITICAL CARE: FROM HFNC TO ECMO2020. p. A1584-A1584.

Poster auf der American Thoracic Society (ATS) 2020 International Conference, Philadelphia, USA

Zur besseren Lesbarkeit wird in der vorliegenden Dissertation das generische Maskulinum verwendet. Dabei sind das weibliche Geschlecht sowie weitere Geschlechtsidentitäten ausdrücklich miteingeschlossen.

Inhaltsverzeichnis

| | |
|--|-----------|
| ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS | 5 |
| ABBILDUNGSVERZEICHNIS | 6 |
| TABELLENVERZEICHNIS | 7 |
| ABSTRAKT | 8 |
| ABSTRACT | 9 |
| 1 EINLEITUNG | 10 |
| 1.1 Acute Respiratory Distress Syndrome (ARDS) | 10 |
| 1.1.1 Krankheitsbild & Ätiologie | 10 |
| 1.1.2 Pathogenese | 11 |
| 1.1.3 Therapieoptionen | 11 |
| 1.2 Extrakorporale Lungenersatzverfahren | 13 |
| 1.2.1 Indikationen & Prävalenz | 13 |
| 1.2.2 Varianten | 13 |
| 1.2.3 Komplikationen | 15 |
| 1.2.4 Evidenzlage | 16 |
| 1.3 Intrakranielle Blutungen | 16 |
| 1.3.1 Intrazerebrale Blutung | 17 |
| 1.3.2 Subarachnoidalblutung | 17 |
| 1.4 Zielsetzung der Dissertation | 18 |
| 2 METHODIK | 20 |
| 2.1 Bildung des Patientenkollektivs | 20 |
| 2.2 Ein- & Ausschlusskriterien | 21 |
| 2.3 Datenerhebung | 22 |
| 2.4 Klinisches Management der Patienten | 23 |
| 2.5 Statistische Analyse | 23 |
| 3 ERGEBNISSE | 25 |
| 3.1 Studienpopulation | 25 |
| 3.1.1 Patientenkollektiv | 25 |
| 3.1.2 Biometrische und demographische Basisdaten | 27 |
| 3.2 Intrakranielle Blutungsereignisse | 27 |
| 3.2.1 Inzidenz und Zeitpunkt | 27 |
| 3.2.2 Blutungstyp und Blutungslokalisierung | 28 |
| 3.3 Intensivmedizinische Charakteristika | 29 |
| 3.3.1 Charakteristika des ARDS | 29 |
| 3.3.2 Intensivmedizinische Scores und Komorbiditäten | 30 |
| 3.3.3 Beatmungsparameter | 31 |
| 3.3.4 Gasaustausch | 32 |
| 3.3.5 Gerinnungsparameter | 33 |
| 3.4 Patientenoutcome | 35 |
| 3.4.1 Mortalität | 35 |
| 3.4.2 Überlebenszeit auf der Intensivstation | 36 |

| | |
|---|-----------|
| 3.5 Risikofaktoren..... | 37 |
| 3.5.1 Multivariable logistische Regression | 37 |
| 3.5.2 Cut-off-Werte der unabhängigen Risikofaktoren | 40 |
| 4 DISKUSSION..... | 42 |
| 4.1 Ergebniszusammenfassung | 42 |
| 4.2 Studienlage | 43 |
| 4.2.1 Mortalität, Inzidenz und Blutungseigenschaften..... | 43 |
| 4.2.2 Risikofaktoren für intrakranielle Blutungen..... | 44 |
| 4.3 Hypothesen zur Pathophysiologie der unabhängigen Risikofaktoren | 45 |
| 4.4 Limitationen | 46 |
| 4.4.1 Biasrisiko | 46 |
| 4.4.2 Studiendesign und Patientenhandling..... | 47 |
| 4.5 Schlussfolgerung..... | 48 |
| LITERATURVERZEICHNIS | 49 |
| EIDESSTATTLICHE ERKLÄRUNG..... | 57 |
| ANTEILSERKLÄRUNG AN DEN ERFOLGTEN PUBLIKATIONEN | 58 |
| LEBENS LAUF | 59 |
| PUBLIKATIONS LISTE..... | 60 |
| DANKSAGUNGEN..... | 61 |

Abkürzungsverzeichnis

| | |
|-------------------|---|
| aPTT | aktivierte partielle Thromboplastinzeit |
| ARDS | Acute Respiratory Distress Syndrome/akutes Lungenversagen |
| cCT | craniale Computertomographie |
| CI | Konfidenzintervall |
| CO ₂ | Kohlenstoffdioxid |
| CPP | zerebraler Perfusionsdruck |
| CT | Computertomographie |
| DSA | digitale Subtraktionsangiographie |
| ECMO | extrakorporale Membranoxygenierung |
| ELSO | Extracorporeal Life Support Organization |
| FiO ₂ | inspiratorische Sauerstofffraktion |
| ICB | intrakranielle Blutung ¹ |
| ICP | intrakranieller Druck |
| iLA | Interventional Lung Assist |
| iNO | inhalatives Stickstoffmonoxid |
| ITS | Intensivstation |
| OPS | Operationen- und Prozedurenschlüssel |
| OR | Odds Ratio |
| PaCO ₂ | arterieller Kohlenstoffdioxidpartialdruck |
| PaO ₂ | arterieller Sauerstoffpartialdruck |
| pECLA | pumpenlose extrakorporale Lungenunterstützung |
| PEEP | Positive End-Expiratory Pressure |
| P _{Peak} | Peak Inspiratory Pressure/inspiratorischer Spitzendruck |
| PPSB | Prothrombinkomplex-Konzentrat |
| ROC | Receiver Operating Characteristic |
| SAPS II | Simplified Acute Physiology Score II |
| SOFA | Sequential Organ Failure Assessment |
| SOP | Standard Operating Procedure |
| VA-ECMO | venoarterielle extrakorporale Membranoxygenierung |
| VV-ECMO | venovenöse extrakorporale Membranoxygenierung |
| VVA-ECMO | venovenarterielle extrakorporale Membranoxygenierung |
| ZNS | zentrales Nervensystem |

¹ Wie in 2.1 erläutert, wird das Akronym ICB in Anlehnung an bisherige Studien zur gleichen Thematik für die Gesamtheit der intrakraniellen Blutungen genutzt und ist damit nicht mit der rein intrazerebralen/ intraparenchymalen Blutung gleichzusetzen.

Abbildungsverzeichnis

| | |
|--|----|
| Abbildung 1: Schematische Darstellung der Kanülierung bei extrakorporalen Lungenersatzverfahren. | 14 |
| Abbildung 2: Übersicht der Ein- und Ausschlusskriterien zur Bildung der Studienpopulation. | 21 |
| Abbildung 3: Flowchart zum Entstehungsprozess der definitiven Studienpopulation. | 25 |
| Abbildung 4: Absolute Anzahl der aufgetretenen ICB unterteilt nach Studienjahren. | 27 |
| Abbildung 5: Kumulative Häufigkeit der ICB im Verlauf der ECMO-Therapie mit Unterteilung in frühe und späte ICB. | 28 |
| Abbildung 6: Relative Häufigkeiten der ARDS-Ätiologie der Patienten der ICB- und Kontrollgruppe sowie der Subgruppen mit früher und später ICB. | 30 |
| Abbildung 7: Beatmungsdrücke der Patienten der ICB- und Kontrollgruppe sowie der Subgruppen mit früher und später ICB im Zeitraum der ECMO-Therapie. | 31 |
| Abbildung 8: Veränderungen von PaCO ₂ , PaO ₂ und pH der Patienten der ICB- und Kontrollgruppe sowie der Subgruppen mit früher und später ICB im Rahmen des ECMO-Beginns. | 32 |
| Abbildung 9: Maximale aPTT der gesamten Studienpopulation unterteilt nach Studienjahren. | 33 |
| Abbildung 10: Gerinnungsparameter der Patienten der ICB- und Kontrollgruppe sowie der Subgruppen mit früher und später ICB im Zeitraum der ECMO-Therapie. | 34 |
| Abbildung 11: 60-Tage-Mortalität und korrigierte Odds Ratio der Patienten der ICB- und Kontrollgruppe sowie der Subgruppen mit früher und später ICB. | 35 |
| Abbildung 12: Überlebenswahrscheinlichkeit der Patienten der ICB- und Kontrollgruppe auf ITS. | 37 |
| Abbildung 13: Unabhängige Risikofaktoren für frühe und späte ICB. | 38 |
| Abbildung 14: Schematischer Prozessablauf der Identifikation und Evaluation von Risikofaktoren für frühe und späte ICB sowie der Bildung klinisch relevanter Cut-off-Werte. | 39 |
| Abbildung 15: Sensitivität-Spezifität-Analyse mittels gray zone approach (70) zur Bestimmung klinisch relevanter Cut-off-Werte der unabhängigen Risikofaktoren für frühe und späte ICB. | 41 |

Tabellenverzeichnis

| | |
|---|----|
| Tabelle 1: Berlin Definition des ARDS | 10 |
| Tabelle 2: Basisdaten der Studienpopulation | 26 |
| Tabelle 3: Charakteristika der intrakraniellen Blutungen der Patienten der ICB-Gruppe sowie der Subgruppen mit früher und später ICB | 29 |
| Tabelle 4: Assoziation zwischen dem Auftreten einer ICB und der 60-Tage-Mortalität | 36 |
| Tabelle 5: Uni- und multivariable Analysen der Risikofaktoren für das Auftreten einer frühen bzw. späten ICB während VV-ECMO | 38 |
| Tabelle 6: Risikofaktoren für das Auftreten einer ICB unter VV-ECMO gemäß bisheriger Studien | 44 |

Abstrakt

HINTERGRUND: Bei Patienten mit schwerem akutem Lungenversagen (ARDS) gilt die venovenöse extrakorporale Membranoxygenierung (VV-ECMO) als mögliche Rescue-Therapie. Im Rahmen dieser stellen intrakranielle Blutungen (ICB) eine schwerwiegende Komplikation mit oftmals stark eingeschränkter Prognose dar. In der vorliegenden Arbeit erfolgte – im Zuge einer Fall-Kontroll-Studie – die Analyse von Blutungszeitpunkt, Mortalität sowie etwaigen Risikofaktoren für das Auftreten dieser Komplikation.

METHODIK: Im Untersuchungszeitraum von 01/2007 bis 12/2018 wurden retrospektiv alle Patienten mit VV-ECMO aus der Gesamtzahl der Patienten mit ARDS identifiziert. Im Anschluss erfolgte ein Vergleich der Patienten mit neu aufgetretener ICB während der VV-ECMO-Therapie mit den Patienten, bei denen keine intrakranielle Blutung aufgetreten war. Als primärer Studienendpunkt wurde die 60-Tage-Mortalität betrachtet. Sekundär wurden unabhängige Risikofaktoren identifiziert und klinisch relevante Cut-off-Werte ebendieser berechnet.

ERGEBNISSE: Von den 444 Patienten mit ARDS, die mit VV-ECMO therapiert wurden, entwickelten 49 Patienten (11,0 % [95%-Konfidenzintervall 8,3-14,4]) unter der Therapie eine ICB. Im Median trat die Blutungskomplikation nach 4 Tagen (95%-CI 2-7 Tage) unter Therapie mit VV-ECMO auf. Die Patienten mit ICB hatten eine signifikant höhere 60-Tage-Mortalität (69,4 % [95%-CI 54,4-81,3] vs. 44,6 % [95%-CI 39,6-49,6]; Odds Ratio 3,05 [95%-CI 1,54-6,32]; $p=0,001$). Als unabhängige Risikofaktoren für das Auftreten einer ICB konnten eine Thrombozytopenie, ein hoher positiver endexpiratorischer Druck (PEEP) sowie ein deutliches Absinken des arteriellen Kohlenstoffdioxidpartialdrucks (PaCO_2) im Rahmen des ECMO-Anschlusses identifiziert werden. Zur Prävention der intrakraniellen Blutungskomplikation ergaben sich als klinisch relevante Cut-off-Werte eine Thrombozytenzahl $>100/\text{nl}$ und ein PEEP $\leq 14 \text{ cmH}_2\text{O}$ in den ersten 7 Tagen der VV-ECMO-Therapie sowie ein Absinken des PaCO_2 um weniger als 24 mmHg bei ECMO-Beginn (Sensitivität 91 % [95%-CI 82-99], 94 % [95%-CI 85-99] bzw. 67 % [95%-CI 48-81]).

SCHLUSSFOLGERUNGEN: Intrakranielle Blutungen treten im Verlauf einer VV-ECMO-Therapie tendenziell früh auf und erhöhen unabhängig von anderen Aspekten die 60-Tage-Mortalität. Die adäquate Berücksichtigung und Steuerung der gefundenen, modifizierbaren Risikofaktoren könnte das Risiko für intrakranielle Blutungen während VV-ECMO reduzieren, wobei die errechneten Cut-off-Werte dem intensivstationären Behandlungsteam als Entscheidungshilfe dienen können.

Abstract

BACKGROUND: In patients with severe acute respiratory distress syndrome (ARDS), venovenous extracorporeal membrane oxygenation (VV-ECMO) serves as a possible rescue therapy. In the context of this therapy, intracranial hemorrhage (ICH) is a serious complication with often fatal prognosis. In the present case-control study, timing, mortality, and risk factors for the occurrence of ICH are analyzed.

METHODS: From the total number of patients with ARDS during the study period (01/2007 to 12/2018) all patients treated with VV-ECMO were identified retrospectively. Subsequently, patients with newly occurred ICH during VV-ECMO treatment were compared to patients without an intracranial bleeding event. 60-day mortality was considered the primary study endpoint. In a secondary analysis, independent risk factors were identified and clinically relevant cut-off values were calculated.

RESULTS: Out of 444 patients with ARDS and VV-ECMO treatment, 49 patients (11,0 % [95% confidence interval 8,3-14,4]) developed an ICH. Median time to ICH occurrence was 4 days (95%-CI 2-7 days). 60-day mortality was significantly higher in patients with ICH (69,4 % [95%-CI 54,4-81,3] vs. 44,6 % [95%-CI 39,6-49,6]; odds ratio 3,05 [95%-CI 1,54-6,32]; $p=0,001$). Independent risk factors for the occurrence of ICH were thrombocytopenia, elevated positive end-expiratory pressure (PEEP) as well as a major decrease of arterial carbon dioxide partial pressure (PaCO_2) during ECMO initiation. For prevention of ICH, clinically relevant cut-off values were platelet count $>100/\text{nl}$ and $\text{PEEP} \leq 14 \text{ cmH}_2\text{O}$ in the first 7 days of VV-ECMO as well as a decrease in $\text{PaCO}_2 < 24 \text{ mmHg}$ at ECMO initiation (sensitivity 91 % [95%-CI 82-99], 94 % [95%-CI 85-99] and 67 % [95%-CI 48-81], respectively).

CONCLUSIONS: Intracranial hemorrhage tends to occur early in the course of VV-ECMO therapy and increases 60-day mortality independently of other aspects. Adequate consideration and control of the identified, modifiable risk factors could reduce the risk of intracranial bleeding complications during VV-ECMO. The calculated cut-off values can be used to facilitate decision making by the critical care team.

1 Einleitung

1.1 Acute Respiratory Distress Syndrome (ARDS)

1.1.1 Krankheitsbild & Ätiologie

Als Acute Respiratory Distress Syndrome (ARDS) bezeichnet man das akute Lungenversagen beim Erwachsenen, welches in dieser Form erstmals 1967 von David Ashbaugh et al. klinisch beschrieben wurde (1). Das wesentliche pathophysiologische Korrelat des ARDS stellt die Schädigung des Lungengewebes dar, welche in einer mehr oder weniger ausgeprägten pulmonalen Gasaustauschstörung resultiert (vgl. 1.1.2). Dabei zeigt sich klinisch das Leitsymptom einer plötzlich einsetzenden, arteriellen Hypoxämie, welche für die Betroffenen lebensbedrohlich sein kann. Ätiologisch liegt dem ARDS zumeist eine Pneumonie, die Aspiration von Magensäure oder eine extrapulmonale Sepsis zugrunde (2, 3). Weitere Ursachen können unter anderem Lungenkontusionen, Inhalationstraumata, Verbrennungen, Pankreatitiden sowie Transfusionen von Blutprodukten sein. Jedoch legen aktuelle Untersuchungen nahe, dass zusätzliche Faktoren wie beispielsweise eine genetische Suszeptibilität bei der Entstehung des individuellen Krankheitsbildes eine Rolle spielen könnten (4, 5).

Eine weltweite Inzidenz von etwa 10 % bei intensivstationären Patienten sowie eine schweregradabhängige Krankenhausmortalität von 35 % bis 45 % unterstreichen dabei die hohe klinische Relevanz dieses Krankheitsbildes (3).

Die 1994 durch die American-European Consensus Conference (AECC) etablierte Definition des ARDS wurde 2012 durch die Berlin Definition ersetzt (s. Tabelle 1), welche neben dem konventionellen Röntgen auch die Computertomographie (CT) zur radiologischen Diagnostik zulässt und zudem den Schweregrad des Syndroms anhand der Schwere der pulmonalen Gasaustauschstörung ($\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ -Ratio; Horovitz-Index) determiniert (6, 7).

Tabelle 1: Berlin Definition des ARDS

| | |
|--|---|
| <i>zeitliches Auftreten</i> | innerhalb einer Woche bzw. neues/aggraviertes respiratorisches Ereignis |
| <i>radiologischer Nachweis (Röntgen oder CT)</i> | bilaterale Infiltrate; nicht durch Pleuraergüsse, Atelektasen oder maligne Veränderungen erklärbar |
| <i>Herkunft/Ursache</i> | respiratorisches Versagen nicht vollständig durch kardiale Ursachen oder Hypervolämie erklärbar; ggf. Objektivierung mittels Echokardiografie |
| <i>Oxygenierung^a</i> | |
| <i>mild</i> | $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ 201-300 mmHg mit PEEP oder CPAP ≥ 5 cmH ₂ O ^b |
| <i>moderat</i> | $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ 101-200 mmHg mit PEEP ≥ 5 cmH ₂ O |
| <i>schwer</i> | $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 \leq 100$ mmHg mit PEEP ≥ 5 cmH ₂ O |

Tabellarische Darstellung der für die Diagnosestellung des ARDS notwendigen Parameter gemäß der Berlin Definition des ARDS.

Abkürzungen: ARDS Acute Respiratory Distress Syndrome, CT Computertomographie, PaO_2 arterieller Sauerstoffpartialdruck, FiO_2 inspiratorische Sauerstoffkonzentration, PEEP positiver endexpiratorischer Druck, CPAP continuous positive airway pressure.

^aWenn höher als 1000m N.N., Berichtigung vornehmen ($\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 \times (\text{Luftdruck}/760)$).

^bggf. nicht-invasive Beatmung möglich.

Tabelle adaptiert nach (6).

1.1.2 Pathogenese

Pathogenetisch lassen sich drei Phasen des ARDS unterscheiden: eine initiale exsudative Phase, eine sich anschließende proliferative Phase sowie eine nicht obligate fibrotische Phase (2).

Die unter 1.1.1 genannten ätiologischen Faktoren führen in der exsudativen Phase zu einer direkten oder indirekten inflammatorischen Schädigung des Lungenparenchyms durch lokal synthetisierte oder eingeschwemmte Entzündungsmediatoren wie Tumornekrosefaktor- α oder Interleukin-6. Darunter entwickelt sich ein mehr oder weniger ausgeprägtes Permeabilitätsödem, das durch den Übertritt von proteinreichem Exsudat aus den Kapillaren ins Interstitium und schließlich in den Alveolarraum gekennzeichnet ist (8). Die Schädigung der Typ-II-Pneumozyten und die Aktivierung der Alveolarmakrophagen führen zudem zu einer Zytokin-vermittelten, generalisierten Entzündungsreaktion und zur Abnahme der Surfactantproduktion, was in der Folge zur Bildung von Atelektasen, einer Reduktion der Compliance und schließlich zu einer Verminderung der pulmonalen Gasaustauschfläche führt (9).

Physiologische Prozesse zur Regulation der Lungenfunktion wie der Euler-Liljestrand-Mechanismus laufen in den auf diese Weise geschädigten Lungenarealen oftmals nur insuffizient ab, sodass letztlich ein Ventilations-Perfusions-Mismatch resultiert (10). Dadurch vergrößert sich das intrapulmonale Rechts-Links-Shuntvolumen und es entsteht die akute, sauerstoffrefraktäre, arterielle Hypoxämie, welche für das klinische Bild des ARDS charakteristisch ist.

Die sich regelhaft anschließende proliferative Phase zielt auf die Wiederherstellung der epithelialen Integrität ab, indem Reparaturprozesse wie Reepithelialisierung und Wiederaufbau der bindegewebigen Matrix angestoßen werden (2). In dieser Phase ist das Alveolargewebe besonders empfindlich gegenüber mechanischem Stress, was den positiven Effekt geringer Tidalvolumina auf das Outcome bei ARDS erklärt (vgl. 1.1.3).

Bei einem Teil der Patienten schließt sich eine fibrotische Phase an, die durch eine starke Proliferation von Bindegewebe und letztlich einem fibrosierenden Umbau des Lungengewebes gekennzeichnet ist, wobei die auslösenden Mechanismen bislang nicht genau verstanden sind. Es zeigen sich ein persistierender Alveolarschaden sowie histologisch hyaline Membranen, was regelhaft eine intensivierete maschinelle Beatmung oder eine Therapieeskalation im Sinne einer extrakorporalen Oxygenierung notwendig macht (2). Der fibrotische Umbau der Lunge als Spätphase eines ARDS ist oft irreversibel und folglich mit einer schlechten Prognose für die betroffenen Patienten behaftet (11, 12).

1.1.3 Therapieoptionen

Zu den strategischen Grundpfeilern der ARDS-Therapie gehört insbesondere die lungenprotektive Beatmung, welche sich durch ein geringes Tidalvolumen (<6 ml pro Kilogramm idealem Körpergewicht), einen adäquat hohen PEEP und eine Begrenzung der applizierten Spitzendrücke auszeichnet (13, 14). Durch das niedrige Tidalvolumen reduziert sich das Risiko

einer pulmonalen Hyperinflation mit Gefahr für Ventilator-assoziierte Lungenschäden (ventilator-induced lung injury, VILI), wobei ein Äquilibrium zwischen ausreichender Oxygenierung einerseits und Lungenprotektion andererseits angestrebt wird (15).

Ein adäquat hoher PEEP dient der Verhinderung von Atelektasen sowie der Reduktion von Scherkräften in den Alveolen, wobei bezüglich der Höhe des PEEP bislang noch keine allgemeingültigen Richtlinien vorliegen. Vielmehr muss eine interindividuelle, situationsspezifische Anpassung durch das medizinische Personal erfolgen (13), wobei als initialer Anhaltspunkt die PEEP/FiO₂-Tabellen des ARDS-Networks dienen können (16). Für eine Reduktion der Patientenmortalität sollten die Beatmungsparameter jedoch prinzipiell möglichst so gewählt werden, dass ein geringer driving pressure (ΔP), d.h. eine geringe Differenz zwischen inspiratorischem Plateaudruck (P_{Plateau}) und PEEP, resultiert (17).

Einen weiteren Schlüsselaspekt bei der Therapie des ARDS stellt die Durchführung von Bauchlagerung über mehr als 12 Stunden pro Tag dar, welche vor allem durch die Rekrutierung dorsaler Lungenareale zur Homogenisierung der alveolären Belüftung führt (18). Guerin et al. konnten für die Bauchlagerung einen Vorteil bezüglich der 28- und 90-Tages-Mortalität nachweisen (19).

Zusätzlich kann die Oxygenierung des Blutes durch die Inhalation von Stickstoffmonoxid aufgrund dessen vasodilatativer Wirkung unterstützt werden (20). Da sich in Studien dadurch jedoch bisher kein Überlebensvorteil gezeigt hat, wird die Applikation von inhalativem Stickstoffmonoxid (iNO) nicht routinemäßig durchgeführt (21).

Als Supportivtherapie wird im Frühstadium eines schweren ARDS außerdem die kontinuierliche Infusion von Cisatracurium für 48 Stunden diskutiert, da sich in einigen Studien durch die neuromuskuläre Blockade ein positiver Effekt auf die Patientenmortalität gezeigt hat (22). Aktuelle Evidenz konnte diese Ergebnisse jedoch nicht bestätigen (23), weshalb die Studienlage diesbezüglich kontrovers bleibt.

Die konservative Therapie des ARDS wird durch ein restriktives Volumenmanagement meist unter Gabe eines Schleifendiuretikums ergänzt (24). Sofern dem ARDS eine Infektion beispielsweise im Sinne einer Pneumonie oder extrapulmonalen Sepsis zugrunde liegt, muss zusätzlich eine zielgerichtete antiinfektive Therapie mit Fokussanierung eingeleitet werden.

Im Falle eines therapierefraktären ARDS kann die bisherige Therapie durch die Anwendung von extrakorporaler Membranoxygenierung (ECMO) als Rescue-Therapie erweitert werden (vgl. 1.2), sodass Oxygenierung und Decarboxylierung des Blutes außerhalb des Körpers stattfinden und die lungenprotektive Beatmung fortgesetzt werden kann (25).

1.2 Extrakorporale Lungenersatzverfahren

1.2.1 Indikationen & Prävalenz

Bei der venovenösen extrakorporalen Membranoxygenierung (VV-ECMO) werden über intravasale Katheter große Mengen venöses Blut temporär extrahiert, sodass der Gasaustausch außerhalb des Körpers stattfindet und dem Patienten sauerstoffreiches, decarboxyliertes Blut reinfundiert werden kann. Im Rahmen der ARDS-Therapie stellt die VV-ECMO zwar keine Kausaltherapie dar, kann aber durch die Übernahme der Oxygenierung zu einem Zeitgewinn führen, der zur Therapie der zugrundeliegenden Erkrankung und Regeneration von geschädigtem Lungengewebe genutzt werden kann (26).

Neben respiratorischen Indikationen wie ARDS und Überbrückung bei geplanter Lungentransplantation stellen auch einige kardiale Erkrankungen (z.B. kardiogener Schock, In-Hospital-Reanimation) oder die Kombination aus respiratorischem und kardialem Versagen einen Grund für eine ECMO-Therapie dar (dann als venoarterielle extrakorporale Membranoxygenierung), welche in diesem Fall häufig auch als *Extracorporeal Life Support* (ECLS) bezeichnet wird (27, 28).

Der erste erfolgreiche ECMO-Einsatz am Menschen erfolgte 1972 bei einem Patienten mit posttraumatischem Lungenversagen (29). Etwa seit 2007 kommt es, u.a. aufgrund von technischen Neuerungen der ECMO-Geräte (z.B. Polymethylpenten-Oxygenatoren und Zentrifugalpumpen), welche die Biokompatibilität der Systeme und damit die Patientensicherheit steigern, zu einem starken Anstieg der Anwendungshäufigkeit dieses Verfahrens (30). Laut dem *Registry Report* der *Extracorporeal Life Support Organization* (ELSO) hat sich die Zahl der ECMO-Einsätze pro Jahr von 2007 (ca. 2500/Jahr) bis 2019 (ca. 12850/Jahr) verfünffacht (31).

1.2.2 Varianten

Prinzipiell kann bei extrakorporalen Lungenersatzverfahren zwischen pumpenfreien und pumpengetriebenen Unterstützungssystemen sowie zwischen einem venovenösen und venoarteriellen Anschluss unterschieden werden. Die pumpengetriebenen Systeme bestehen dabei aus einer drainierenden und einer zurückführenden Kanüle, einer Zentrifugal- oder Axialpumpe, einem Polymethylpenten-Oxygenator und einer Steuereinheit (26). Die Kanülierung erfolgt i.d.R. ultraschallgesteuert mittels Seldinger-Technik und variiert je nach geplantem extrakorporalem Verfahren (32).

Bei der VV-ECMO erfolgt die venöse Drainage meist durch Punktion der V. femoralis und Vorschub des Katheters in die Vena cava inferior, während die Rückführung des Blutes aus dem ECMO-Kreislauf über die V. jugularis interna dextra mit Kathetervorschub vor das rechte Atrium ermöglicht wird (27). Um eine Rezirkulation des oxygenierten Blutes im ECMO-Kreislauf zu vermeiden, ist dabei auf einen ausreichenden Abstand der beiden Katheterenden zu achten (26).

Die Kanülierung kann zudem mittels Doppellumenkanüle über die V. jugularis interna dextra erfolgen, was beispielsweise bei geplanter Mobilisation des Patienten von Vorteil sein kann.

Das drainierte Blut wird dem Oxygenator pumpengetrieben zugeführt. In diesem ist das Patientenblut durch eine Membran vom Gaskompartiment separiert, über welche ein Austausch von Sauerstoff und Kohlenstoffdioxid mittels Diffusion ermöglicht wird (33). Anschließend wird das Blut über die zurückführende Kanüle reinfundiert (vgl. Abbildung 1). Frühzeitig nach der ECMO-Anlage kommt es annähernd zur Normalisierung von PaCO_2 , PaO_2 und pH-Wert, wobei der ECMO-Blutfluss den wesentlichen Parameter für die Regulation der Oxygenierung darstellt und der Frischgasfluss das Ausmaß der CO_2 -Elimination bestimmt (26, 32).

Aufgrund des venösen Anschlusses besteht zum einen die Notwendigkeit einer ausreichenden kardialen Pumpfunktion des Patienten (32). Zum anderen kann wegen der intravasalen Durchmischung des extrakorporal oxygenierten Blutes mit dem desoxygenierten Patientenblut i.d.R. nur eine arterielle Sauerstoffsättigung von 86 % bis 92 % erreicht werden (33).

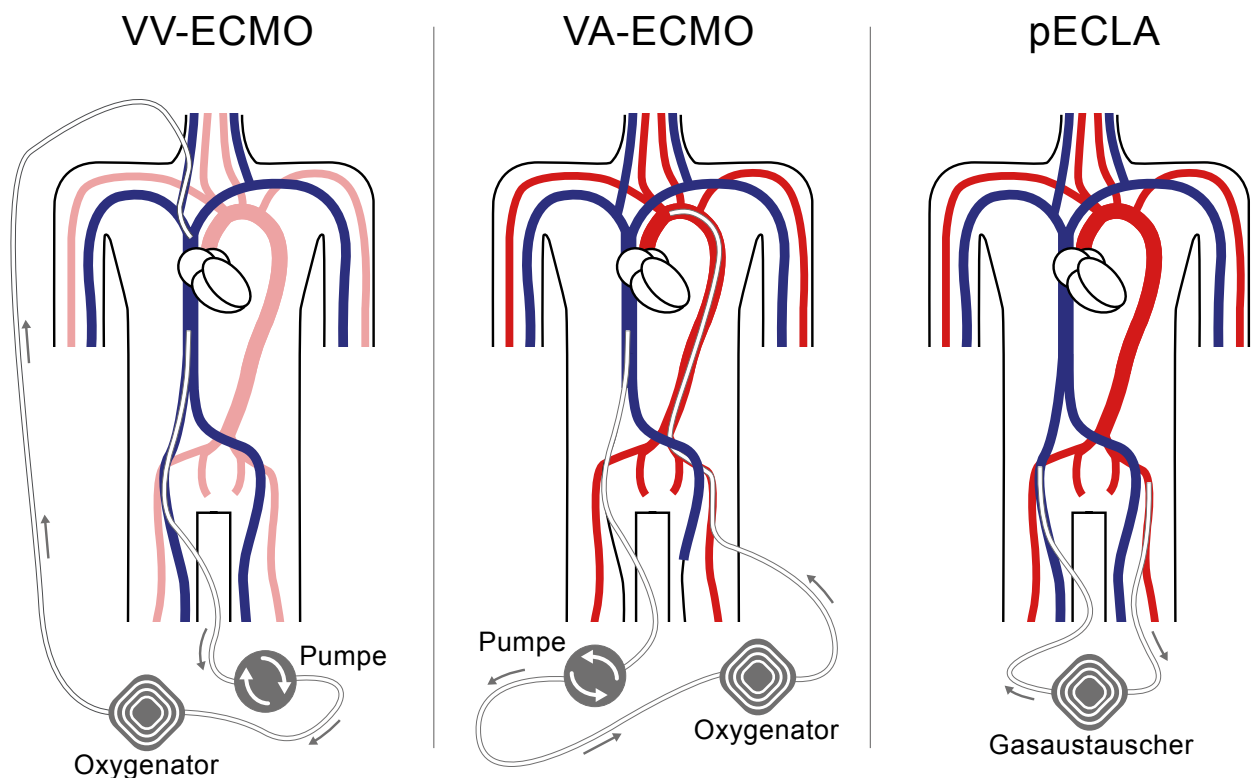


Abbildung 1: Schematische Darstellung der Kanülierung bei extrakorporalen Lungenersatzverfahren.

Darstellung des venösen Gefäßsystems in Blau und des arteriellen Gefäßsystems in Rot. Die Pfeile geben die Flussrichtung des Blutes durch das extrakorporale System an.

Abkürzungen: VV-ECMO venovenöse extrakorporale Membranoxygenierung, VA-ECMO venoarterielle extrakorporale Membranoxygenierung, pECLA pumpenlose extrakorporale Lungenunterstützung.

Im Gegensatz zur VV-ECMO ermöglicht die VA-ECMO aufgrund ihrer Anschlussweise zusätzlich zum Gasaustausch eine Unterstützung der kardiovaskulären Zirkulation bei hämodynamischer Instabilität und kommt daher vor allem bei kardiogenem Schock und In-Hospital-Reanimation zum Einsatz (25). Während die Drainage analog zur VV-ECMO erfolgt, wird das Blut arteriell

reinfundiert. Dies wird i.d.R. durch femorale (wie in Abbildung 1 dargestellt), axilläre oder zervikale Punktion mit Vorschub des Katheters in den Aortenbogen realisiert (27).

Pumpenfreie Systeme werden als Interventional Lung Assist (iLA) bzw. pumpenlose extrakorporale Lungenunterstützung (pECLA) bezeichnet und dienen vorrangig der Kohlenstoffdioxidelimination, zum Beispiel im Rahmen einer schweren respiratorischen Azidose. Die arteriovenöse Kanülierung erfolgt meist in der A. femoralis und der kontralateralen V. femoralis (s. Abbildung 1), wobei das Blut – angetrieben durch den mittleren arteriellen Druck – durch einen Gasaustauscher geführt wird (26). Da es sich um ein pumpenloses System handelt, ist eine normale linksventrikuläre Pumpfunktion des Patienten obligate Voraussetzung für die Anwendung (26). Mittels pECLA können etwa 50 % des CO₂ eliminiert werden (34). Die isolierte extrakorporale CO₂-Elimination ist ebenfalls im Rahmen einer low-flow-ECMO möglich, d.h. es wird eine VV-ECMO mit reduziertem Blutfluss (<2 L/min statt der üblichen 3-6 L/min) durchgeführt (26).

In der vorliegenden Studie wurden nur Patienten mit venovenöser ECMO und respiratorischer Indikation im Sinne eines ARDS berücksichtigt.

1.2.3 Komplikationen

Mit dem weltweit zunehmenden Einsatz der ECMO sind Wissen und Management bezüglich der Komplikationen von besonderer Relevanz. Zu den häufigsten Komplikationen dieses invasiven Verfahrens gehören Blutungsereignisse, welche vor allem auf die notwendige Antikoagulation im Rahmen einer extrakorporalen Therapie zurückzuführen sind (35). Neben weniger gravierenden Blutungen im Kanülierungsbereich kann es ebenso zu massiven intrakraniellen Blutungen kommen (vgl. 1.3), welche in der Regel mit einer infausten Prognose für den Patienten einhergehen (36). Darüber hinaus besteht insbesondere bei unzureichender Antikoagulation die Gefahr einer Thrombosierung, welche sowohl extrakorporal im ECMO-Kreislauf als auch intravasal auftreten kann (37). 1987 wurde durch Bindslev et al. erstmals ein Heparinbeschichtetes System angewendet, welches das Gerinnungsrisiko innerhalb des Geräts reduziert und seitdem zum Standard avanciert ist (26, 38).

Als weitere hämatologische Komplikationen im Rahmen der ECMO-Therapie wurden bisher die Thrombozytopenie sowie das erworbene von-Willebrand-Syndrom beschrieben (39, 40). Abhängig von der Kanülierungsart und der Erfahrung des jeweiligen ECMO-Zentrums kann das Risiko für kardiale und vaskuläre Perforation erhöht sein (41). Im Rahmen einer VA-ECMO kann es zudem aufgrund der arteriellen Kanülierung zu einer Minderperfusion der unteren Extremitäten mit Ischämie oder Kompartmentsyndrom kommen (42). Des Weiteren bestehen ein erhöhtes Risiko für ein akutes Nierenversagen und nosokomiale Infektionen, wobei letztere durch eine längere ECMO-Dauer begünstigt werden (43, 44).

1.2.4 Evidenzlage

Prinzipiell lässt sich die Überlebenswahrscheinlichkeit für erwachsene Patienten mit ARDS, die mit ECMO behandelt werden, anhand des RESP-Scores abschätzen (45). Dieser berücksichtigt dazu neben dem Patientenalter und der ARDS-Ätiologie vor allem respiratorische Parameter (maschinelle Beatmungszeit vor ECMO-Initiierung, $\text{PaCO}_2 \geq 75$ mmHg, $\text{P}_{\text{Peak}} \geq 42$ cmH₂O), supportive Therapiemaßnahmen (iNO, neuromuskuläre Blockade vor ECMO-Initiierung, Bikarbonatgabe) und Komorbiditäten (Kreislaufstillstand vor ECMO-Initiierung, ZNS-Dysfunktion).

Nachdem zwei frühere Studien (46, 47) keinen Überlebensvorteil durch ECMO im Vergleich zur konventionellen Therapie bei Patienten mit ARDS zeigen konnten, wurde 2009 im Rahmen der CESAR-Studie ein erneuter Versuch unternommen, einen Vorteil der ECMO-Therapie bei ARDS-Patienten nachzuweisen. Zwar stellten Peek et al. in dieser Studie eine bessere 6-Monats-Überlebensrate in der Interventionsgruppe fest, jedoch war die Differenz zwischen den Untersuchungsgruppen (50 % in Kontrollgruppe vs. 63 % in Interventionsgruppe) nicht statistisch signifikant (48). Zudem ist kritisch anzumerken, dass in der Kontrollgruppe keine lungenprotektive Beatmung durchgeführt wurde und in der Interventionsgruppe nur etwa 75 % der Patienten tatsächlich eine ECMO-Therapie erhielten (49).

Combes et al. veröffentlichten 2018 die Ergebnisse der EOLIA-Studie, welche als primären Endpunkt die 60-Tage-Mortalität vorsah und in ihrem Studiendesign die Mängel der CESAR-Studie adressierte. Zwar konnte bezüglich der 60-Tage-Mortalität kein statistisch signifikanter Vorteil durch die ECMO-Therapie nachgewiesen werden, allerdings fanden sich Vorteile der ECMO-Anwendung gegenüber der konventionellen ARDS-Therapie in einem sekundären Endpunkt, welcher ein Therapieversagen und einen Wechsel in die ECMO-Kohorte berücksichtigte (50). Wie die zunehmenden Anwendungszahlen zeigen, nimmt die extrakorporale Membranoxygenierung sicherlich einen begründeten Stellenwert in der ARDS-Therapie ein, wobei die Implementierung dieser Rescue-Therapie bei jedem Patienten individuell abgewogen werden sollte.

1.3 Intrakranielle Blutungen

Als intrakranielle Blutungen bezeichnet man Blutungen innerhalb des knöchernen Schädels, welche von extrakraniellen Blutungen z.B. im Rahmen von Geburtstraumen (Caput succedaneum, subgaleatisches Hämatom, Kephalhämatom) abzugrenzen sind. Sie können anhand ihrer Lokalisation in unterschiedliche Subtypen eingeteilt werden: Epiduralblutung, Subduralblutung, Subarachnoidalblutung, intraparenchymale/intrazerebrale Blutung. Im Folgenden wird nur auf die für das vorliegende Patientenkollektiv relevanten Blutungstypen näher eingegangen.

1.3.1 Intrazerebrale Blutung

Intrazerebrale Blutungen machen etwa 10% bis 15 % aller Schlaganfälle aus, wobei die Inzidenz weltweit steigend ist (51). Ätiologisch liegen einer intrazerebralen Blutung vor allem eine arterielle Hypertonie sowie insbesondere bei Patienten über 70 Jahren zerebrale Amyloidangiopathien zugrunde (52). Zudem spielen Risikofaktoren wie männliches Geschlecht, höheres Alter, orale Antikoagulation und Alkoholabusus pathoätiologisch eine Rolle (53-55).

Die Symptomatik umfasst neben akut einsetzenden Kopfschmerzen insbesondere Krampfanfälle, Vigilanzminderung und fokale-neurologische Defizite (56). Übelkeit und Erbrechen sowie der Anstieg des diastolischen Blutdrucks können ebenfalls Hinweise auf eine intrazerebrale Blutung darstellen (52). Insgesamt ist die Symptomatik für den jeweiligen Blutungstyp jedoch eher unspezifisch und lässt keine sichere klinische Differenzierung zu.

Als initiale radiologische Diagnostik zum Ausschluss oder zur Bestätigung einer intrazerebralen Blutung hat sich die i.d.R. schnell und annähernd ubiquitär verfügbare, native craniale Computertomographie (cCT) etabliert (52). Diese ermöglicht unter anderem eine Aussage über die Blutungslokalisierung sowie über weitere prognostische Faktoren wie Ventrikeleinbruch und Anstieg des intrakraniellen Drucks.

Die Therapie der intrazerebralen Blutung konzentriert sich vor allem auf die Vermeidung von sekundären Hirnschäden durch Kontrolle der Hämatomprogression und des intrakraniellen Drucks sowie der Hydrozephalusprävention bei intraventrikulärer Blutung (57). Prinzipiell gilt es, die Hämostase des Patienten zu normalisieren, weshalb bei hämorrhagischen Diathesen ggf. die Gabe von PPSB oder Gerinnungsfaktorkonzentraten notwendig wird bzw. bei medikamentöser Antikoagulation eine Antagonisierung mittels Protamin, Vitamin K oder Idarucizumab indiziert ist (58). Der systolische Blutdruck kann zudem vorsichtig auf Werte um 140 mmHg gesenkt werden, wobei arterielle Hypotonien unter 100 bis 120 mmHg in jedem Fall zu vermeiden sind (57, 58). Der intrakranielle Druck der Patienten sollte mittels intraparenchymaler oder intraventrikulärer Sonde stetig überwacht werden. Dabei ist insbesondere bei intraventrikulärer Blutung oftmals eine externe Ventrikeldrainage notwendig (58). Eventuell ist zur Druckentlastung zudem eine Kraniotomie oder eine minimal-invasive Hämatomaspiration nach Bohrlochtrepanation indiziert, wobei bezüglich des besten Zeitpunkts für eine solche operative Intervention bisher keine eindeutige Aussage gemacht werden konnte (52, 58).

1.3.2 Subarachnoidalblutung

Nichttraumatische Blutungen im Subarachnoidalraum beruhen ätiologisch zu etwa 85 % auf der Ruptur eines intrakraniellen Aneurysmas (52), wobei vor allem sakkuläre Aneurysmen mit einem hohen Rupturrisiko assoziiert sind (56). Die Prävalenz für nicht rupturierte, intrakranielle Aneurysmen beträgt etwa 3,2 % (59). Als Risikofaktoren gelten dabei Nikotin- und Alkoholabusus, arterielle Hypertonie, die autosomal-dominante polyzystische Nierenerkrankung sowie

genetische Bindegewebserkrankungen wie das Marfan- und das Ehlers-Danlos-Syndrom (60, 61).

Klinisch können ein plötzlich einsetzender holozephaler Vernichtungskopfschmerz mit maximaler Intensität sowie Nackensteifigkeit und Bewusstseinsverlust Hinweise für eine Subarachnoidalblutung darstellen (52, 62), allerdings ist ohne weiterführende Diagnostik keine sichere Abgrenzung gegenüber anderen Subtypen intrakranieller Blutungen möglich.

Zur Akutdiagnostik wird in der Regel eine cCT durchgeführt, welche oftmals durch eine CT-Angiographie ergänzt wird, da diese eine hohe Sensitivität und Spezifität für die Detektion von intrakraniellen Aneurysmen bietet (63). Während in der Vergangenheit bei bestehendem Verdacht auf Subarachnoidalblutung und negativem cCT oftmals eine Lumbalpunktion durchgeführt wurde, deuten neuere Studien darauf hin, dass cCT und CT-Angiographie innerhalb von 24 Stunden nach Beginn der Symptomatik einen ausreichend sicheren Ausschluss einer Subarachnoidalblutung ermöglichen (64, 65). Demnach ist eine diagnostische Lumbalpunktion nur bei negativem cCT und Symptombdauer >24 Stunden als sinnvoll zu erachten.

Als diagnostischer Goldstandard gilt die digitale Subtraktionsangiographie (DSA), welche zugleich die höchste Invasivität aller bei Subarachnoidalblutung möglichen Diagnoseverfahren hat (52). Im Zuge der DSA ist zudem ein endovaskuläres Coiling des Aneurysmas als unmittelbare, interventionelle Therapie möglich, dem das neurochirurgische Aneurysma-Clipping als alternatives Therapieverfahren gegenübersteht. Mit der Einführung der endovaskulären Behandlung haben sich die Prognose und das Outcome der Patienten mit Subarachnoidalblutung signifikant verbessert (66).

1.4 Zielsetzung der Dissertation

Die vorliegende Dissertation untersucht im Rahmen einer monozentrischen, retrospektiven Fall-Kontroll-Studie das Auftreten von intrakraniellen Blutungen als Komplikation von VV-ECMO bei Patienten mit ARDS. Als primärer Endpunkt wird in Analogie zur EOLIA-Studie der patientenorientierte Outcomeparameter *60-Tage-Mortalität nach Beginn des ARDS* betrachtet (50). Da intrakranielle Blutungen während ECMO-Therapie für die Patienten oftmals mit einer stark eingeschränkten Prognose einhergehen, kommt dem Wissen um mögliche Risikofaktoren eine besondere Bedeutung zu. Neben dem Zeitpunkt der ICB im Verlauf der VV-ECMO-Therapie werden als sekundäre Endpunkte daher unabhängige Risikofaktoren für das Auftreten der Blutungsereignisse sowie klinisch relevante Cut-off-Werte ebendieser untersucht. Die Ergebnisse könnten intensivmedizinischen Behandlungsteams zur Entscheidungsfindung und Therapieoptimierung dienen, um die Mortalität dieses spezifischen Patientenguts zu reduzieren.

Explizit werden folgende Fragen anhand der Studienergebnisse näher beleuchtet:

- Zu welchem **Zeitpunkt** treten intrakranielle Blutungen unter venovenöser ECMO auf?
- Steigern intrakranielle Blutungen unter venovenöser ECMO unabhängig die **Mortalität**?
- Welche **Risikofaktoren** prädisponieren für das Auftreten von intrakraniellen Blutungen unter venovenöser ECMO?
- Welche **klinisch relevanten Cut-off-Werte** haben die gefundenen Risikofaktoren und welche Implikationen ergeben sich daraus für eine etwaige Verbesserung der Therapie von schwerkranken ARDS-Patienten an venovenöser ECMO?

2 Methodik

2.1 Bildung des Patientenkollektivs

Als Grundlage für die retrospektive Datenerhebung dienten alle Patienten mit der Grunderkrankung ARDS, die im Zeitraum von Januar 2007 bis Dezember 2018 auf der Intensivstation 8i der Klinik für Anästhesiologie mit Schwerpunkt operative Intensivmedizin des Standorts *Campus Virchow Klinikum (CVK) der Charité – Universitätsmedizin Berlin* behandelt wurden.

Zunächst wurde mittels einer SAP R/3®-Datenbanksuche (SAP AG, Walldorf, Deutschland) in diesem Patientenkollektiv eine systematische Abfrage bezüglich der Prozedur extrakorporaler Gasaustausch (OPS 2016 Prozedur 8-852.0) sowie der Erkrankungen intrazerebrale Blutung (ICD-10 I61) und sonstige nichttraumatische intrakranielle Blutung (ICD-10 I62) durchgeführt. Das dadurch entstandene Patientenkollektiv wurde anschließend, sowohl aus intensivmedizinischer, als auch aus neuroradiologischer Sicht, durch zwei unabhängige Personen auf die Erfüllung der Ein- und Ausschlusskriterien (s. 2.2) überprüft. Dazu wurden die Patientenfälle im Patientendatenmanagementsystem COPRA 5 (COPRA System GmbH, Berlin, Deutschland) begutachtet, um das Vorliegen eines ARDS zu verifizieren und um relevante intensivmedizinische Parameter zu erheben.

Im Rahmen des neuroradiologischen Assessments wurden die computertomographischen Aufnahmen aller Patienten auf das Vorliegen einer intrakraniellen Blutung mittels Centricity™ Picture Archiving and Communication System (PACS) der Firma GE Healthcare (Boston, Massachusetts, Vereinigte Staaten) analysiert. Als intrakranielle Blutung wurden unabhängig von Lokalisation und Größenausdehnung intrazerebrale Blutungen, nicht-aneurysmatische subarachnoidale Blutungen sowie subdurale Hämatome gewertet. In Analogie zu bereits bestehenden Studien wird im Folgenden das Akronym ICB für die Gesamtheit der intrakraniellen Blutungsereignisse genutzt.

Als Kontrollgruppe wurden alle ARDS-Patienten ohne intrakranielle Blutung unter Therapie mit VV-ECMO im gleichen Zeitraum herangezogen. Dabei wurde bewusst auf ein Matching der Patienten verzichtet, da Fall- und Kontrollgruppe bezüglich der gängigen biometrischen, demographischen und ARDS-spezifischen Parameter keine signifikanten Unterschiede aufwiesen (vgl. 3.1).

Die Ethikkommission der Charité – Universitätsmedizin Berlin hat der Durchführung der retrospektiven Fall-Kontroll-Studie zugestimmt (EA1/007/19), welche zudem bei ClinicalTrials.gov als klinische Studie registriert wurde (NCT04142775).

2.2 Ein- & Ausschlusskriterien

Entsprechend der oben beschriebenen Strategie zur Datenerhebung wurden alle Patienten eingeschlossen, welche bei bestehendem ARDS jeglicher Genese mit VV-ECMO therapiert wurden und bei denen unter dieser Therapie eine intrakranielle Blutung neu aufgetreten war.

Berücksichtigt wurden dabei nur Patienten, bei denen die intrakranielle Blutung im Zeitraum zwischen ECMO-Beginn bis 24 Stunden nach Beendigung der VV-ECMO aufgetreten war und radiologisch nachgewiesen wurde (s. Abbildung 2). Patienten, bei denen vor ECMO-Anschluss klinisch oder radiologisch – im Zuge der routinemäßig durchgeführten CT bei ITS-Aufnahme – kein Ausschluss einer ICB erfolgte, wurden von der Analyse ausgeschlossen. Auch eine vom ARDS abweichende Indikation für die extrakorporale Therapie (z.B. im Zuge eines Kreislaufstillstandes) sowie die zeitweise Anwendung einer VA- oder VVA-ECMO im Therapieverlauf führten zum Ausschluss eines Patienten.

Darüber hinaus nicht berücksichtigt wurden Patienten, die bei Aufnahme auf die Intensivstation jünger als 18 Jahre waren und/oder einen unvollständigen Datensatz bezüglich des primären Studienendpunktes aufwiesen. Um mögliche Confounder dahingehend auszuschließen und eine größtmögliche Homogenität des therapeutischen Handlings zu gewährleisten, wurden zudem nur Patienten berücksichtigt, bei denen der ECMO-Anschluss inklusive Indikationsstellung durch ein Ärzteteam der in 2.1 genannten anästhesiologischen Intensivstation durchgeführt wurde.

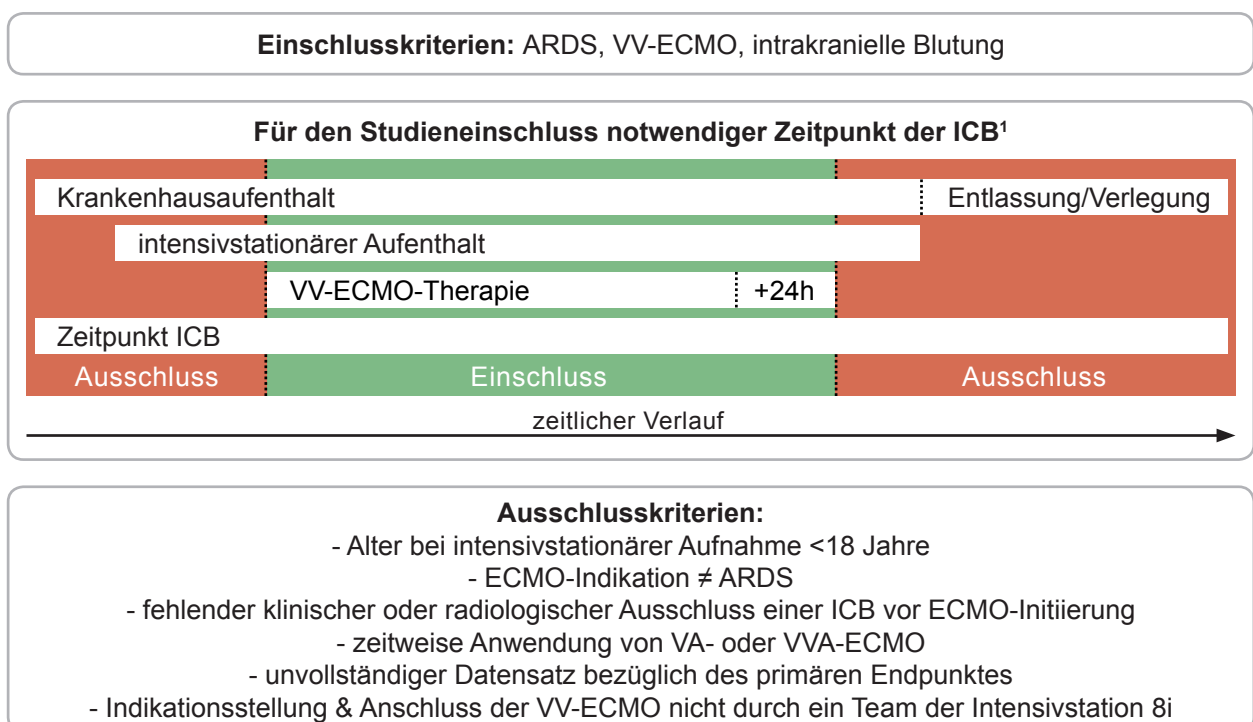


Abbildung 2: Übersicht der Ein- und Ausschlusskriterien zur Bildung der Studienpopulation.

Abkürzungen: ARDS acute respiratory distress syndrome, VV-ECMO venovenöse extrakorporale Membranoxygenierung, ICB intrakranielle Blutung, VA-ECMO venoarterielle extrakorporale Membranoxygenierung, VVA-ECMO venovenarterielle extrakorporale Membranoxygenierung.

¹schematische Darstellung eines stationären Aufenthaltes zur Veranschaulichung des für den Studieneinschluss relevanten Zeitpunktes der ICB in Relation zur ECMO-Therapie.

2.3 Datenerhebung

Von allen Patienten wurden demographische Basisdaten wie *Alter*, *Geschlecht* und *Body-Mass-Index* sowie ARDS-spezifische Parameter erhoben. Dazu gehörten neben dem *Schweregrad des ARDS* (anhand der Berlin Definition) auch die *ARDS-Ätiologie* sowie *supportive Therapiemaßnahmen* (iNO, Bauchlagerung). Zur weiteren Evaluation der Krankheitsschwere wurden zusätzlich *Komorbiditäten*, der *Charlson Comorbidity Index (CCI)*, der *Simplified Acute Physiology Score (SAPS II)* sowie der *Sequential Organ Failure Assessment Score (SOFA-Score)* bei ARDS-Beginn ermittelt. Als primärer Endpunkt der vorliegenden Studie wurde die *60-Tage-Mortalität* im Sinne eines patientenorientierten Outcomeparameters erhoben. Zusätzlich wurden von allen Patienten die *Parameter des RESP-Scores²* (45) sowie die *Mortalität im zeitlichen Verlauf des intensivstationären Aufenthaltes* ermittelt.

Im Rahmen des neuroradiologischen Assessments wurden zur Charakterisierung der intrakraniellen Blutungsereignisse der *Blutungstyp*, die *Blutungslokalisierung* sowie ein etwaiger *Ventrikeleinbruch* bei den Patienten der ICB-Gruppe dokumentiert. Hinsichtlich des zeitlichen Auftretens der ICB erfolgte eine Differenzierung in frühe Blutungen (ICB an Tag 0 bis 7 ab ECMO-Anschluss) und späte Blutungen (ICB nach Tag 7 ab ECMO-Anschluss).

Um den Gerinnungsstatus möglichst umfassend abzubilden, wurden zunächst alle – während der ECMO-Periode der Patienten – erhobenen Werte der Laborparameter *aPTT*, *Thrombozytenzahl*, *Quick-Wert* und *Fibrinogenspiegel* erfasst. Anschließend wurde aus der Gesamtmenge die jeweils minimale (Thrombozytenzahl, Quick-Wert, Fibrinogenspiegel) bzw. maximale (aPTT) Ausprägung an jedem intensivstationären Tag für jeden Patienten bestimmt. Die Mediane dieser Minima und Maxima wurden zur Bewertung der individuellen Gerinnungssituation – in Analogie zur zeitlichen Differenzierung der intrakraniellen Blutungsereignisse – in drei konsekutiven Zeiträumen analysiert: ECMO-Initiierung, \leq Tag 7 ab ECMO-Anschluss, $>$ Tag 7 ab ECMO-Anschluss. Der Zielbereich der aPTT im Rahmen der bei ECMO-Therapie obligaten medikamentösen Antikoagulation lag bei 50 bis 75 Sekunden.

Gängige *Beatmungs-* (Beatmungsdauer, inspiratorischer Spitzendruck, driving pressure, PEEP, Tidalvolumen, Atemfrequenz) und *Gasaustauschparameter* (PaCO_2 , PaO_2 , Horovitz-Index) wurden ebenfalls in zeitlichem Bezug zum ECMO-Beginn erhoben. Zusätzlich wurde die *Veränderung von PaCO_2 und PaO_2 im Rahmen der ECMO-Initiierung* betrachtet, indem die Differenz dieser Parameter anhand von Messungen vor und nach ECMO-Beginn ermittelt wurde. Patienten mit ECMO-Anschluss außer Haus und folglich teils unvollständigem Datensatz hinsichtlich der Blutgase zum Zeitpunkt des ECMO-Anschlusses konnten in dieser Analyse nicht berücksichtigt werden.

² Alter, immunkompromittiert, Dauer der maschinellen Beatmung vor ECMO-Anschluss, Ätiologie des ARDS, ZNS-Dysfunktion, nicht-pulmonale Infektion, neuromuskuläre Blockade vor ECMO-Anschluss, iNO vor ECMO-Anschluss, Bikarbonatgabe vor ECMO-Anschluss, Kreislaufstillstand vor ECMO-Anschluss, $\text{PaCO}_2 \geq 75$ mmHg, $P_{\text{Peak}} \geq 42$ cmH₂O

2.4 Klinisches Management der Patienten

Alle Patienten erhielten vor oder unmittelbar nach Initiierung der VV-ECMO im Rahmen des standardisierten Aufnahme-procedures routinemäßig eine cCT. Bei Patienten mit ECMO-Anschluss außer Haus wurde diese nach erfolgreichem Transfer auf die in 2.1 genannte Intensivstation (i.d.R. innerhalb von zwei Stunden nach ECMO-Beginn) nachgeholt. Gemäß den *Standard Operating Procedures* (SOP) der Klinik erfolgte während VV-ECMO-Therapie alle 8 Stunden eine klinisch-neurologische Patientenuntersuchung durch einen Arzt sowie alle 4 Stunden durch die zuständige Fachpflegekraft. Bei klinischen Zeichen einer ICB wie Mydriasis, Anisokorie, Krampfanfall oder persistierendem Koma ohne Sedierung, wurde eine follow-up-cCT durchgeführt.

Im Zuge der ärztlichen Untersuchung erfolgten zudem die Prüfung des ECMO-Kreislaufs auf Thrombosierung sowie eine Evaluation der Geräteperformance (kontinuierliche Druckmessung proximal und distal des Membranoxygenators, Blutgasanalyse distal des Membranoxygenators mit Ziel PaO₂ >300 mmHg). Ein routinemäßiger Austausch des ECMO-Kreislaufs wurde nicht durchgeführt, sodass ein Wechsel nur bei Komplikationen wie Hämolyse, Thrombosierung oder Materialversagen durchgeführt wurde. Die standardmäßige Antikoagulation während der extrakorporalen Therapie erfolgte mittels kontinuierlicher Infusion von unfraktioniertem Heparin, wobei eine Ziel-aPTT von 50 bis 75 Sekunden angestrebt wurde. Bei Therapieversagen oder Verdacht auf Heparin-induzierte Thrombozytopenie wurde die antikoagulatorische Therapie mit Argatroban weitergeführt (67). Der Gerinnungsstatus der Patienten sowie alle weiteren Laborparameter wurden ebenfalls achtstündlich erhoben und reevaluiert.

2.5 Statistische Analyse

Kategoriale Variablen wurden mit absoluter und relativer Häufigkeit angegeben und wurden mit dem exakten Fisher-Test analysiert. Für diskrete und kontinuierliche Variablen wurde der Median mit 25. und 75. Perzentile angegeben und die statistische Testung erfolgte mittels Mann-Whitney-U-Test und Kruskal-Wallis-Test.

Zur Überlebensanalyse auf Intensivstation kam der Log-Rank-Test zum Einsatz. Hinsichtlich des primären Studienendpunktes wurde eine mögliche Assoziation des Auftretens einer intrakraniellen Blutung mit einer erhöhten 60-Tage-Mortalität mittels multivariabler logistischer Regression mit Rückwärtsselektion basierend auf dem Akaike-Informationskriterium überprüft (68).

Potentielle Risikofaktoren für intrakranielle Blutungen wurden zwischen Patienten mit ICB (ICB-Gruppe) und Patienten ohne ICB (Kontrollgruppe) innerhalb der in 2.3 beschriebenen ECMO-Zeiträume (ECMO-Initiierung, ≤Tag 7 ab ECMO-Anschluss, >Tag 7 ab ECMO-Anschluss) verglichen. Dazu wurde stets der Durchschnitt des täglichen Maximums bzw. Minimums des Parameters herangezogen, unter anderem, weil einzelne Ausreißer im Therapieverlauf mit

VV-ECMO bspw. im Falle der Thrombozytenzahl häufig vorkommen und als klinisch nicht signifikant einzustufen sind (69).

Alle Parameter, welche eine signifikante Differenz zwischen den Vergleichsgruppen in der univariablen Analyse aufwiesen, wurden, getrennt nach Blutungszeitpunkt (frühe ICB vs. späte ICB), in die jeweilige multivariable logistische Regression mit Rückwärtsselektion basierend auf dem Akaike-Informationskriterium eingeschlossen (68), sofern gemäß Rangkorrelationskoeffizient nach Spearman keine starke Korrelation ($\rho > 0,8$ oder $\rho < -0,8$) zwischen den Parametern vorlag. Die interne Validität der Regressionsmodelle wurde mittels ROC-Analyse überprüft.

Zur Bestimmung der klinischen Cut-off-Werte der unabhängigen Risikofaktoren wurde der *gray zone approach* genutzt (70). Dieser führt durch die Ermittlung eines 90%-Sensitivitätsgrenzwertes (hohe Wahrscheinlichkeit für Ausschluss einer Diagnose \triangleq keine ICB) sowie eines 90%-Spezifitätsgrenzwertes (hohe Wahrscheinlichkeit für das Vorliegen der Diagnose \triangleq Auftreten einer ICB) zu drei möglichen Ausprägungen eines Parameters: *positiv*, *unklar* (Grauzone), *negativ*. Falls der *gray zone approach* aus klinischer Perspektive nicht sinnvoll anwendbar war, wurde der Cut-off-Wert mit dem Youden-Index³ ermittelt (71).

Da es sich um eine explorative Studie handelt, wurden alle Analysen als nicht-bestätigend betrachtet. Alle durchgeführten statistischen Tests waren zweiseitig. Das Signifikanzniveau wurde auf $p < 0,05$ festgelegt.

Die statistische Analyse der Daten erfolgte mit SPSS[®] Statistics für macOS, Version 25 (IBM Corp., Armonk, USA) sowie mit R, Version 3.6.1 (72). Zur Erstellung von Abbildungen, Graphen und Diagrammen kamen R, Version 3.6.1, GraphPad Prism Version 7.0a für macOS (GraphPad Software, La Jolla California, USA), Illustrator, Version 23.0.3 (Adobe Inc., San José, USA) sowie InDesign, Version 14.0.2 (Adobe Inc., San José, USA) zum Einsatz.

³ Youden-Index = Sensitivität+Spezifität-1

3 Ergebnisse

3.1 Studienpopulation

3.1.1 Patientenkollektiv

Von den 1044 Patienten mit ARDS, die im Zeitraum von Januar 2007 bis Dezember 2018 auf der Intensivstation 8i der Klinik für Anästhesiologie mit Schwerpunkt operative Intensivmedizin des Standorts Campus Virchow Klinikum (CVK) der Charité – Universitätsmedizin Berlin behandelt wurden, wurden 479 Patienten mit VV-ECMO therapiert. Nach Anwendung der Ein- und Ausschlusskriterien verblieben insgesamt 444 Patienten, von denen wiederum 49 Patienten nach Initiierung der VV-ECMO eine intrakranielle Blutung (ICD-10 I61 und I62; vgl. 2.1) entwickelt haben. Diese 49 Patienten bildeten die ICB-Gruppe der vorliegenden Fall-Kontroll-Studie, wobei 33 Patienten eine frühe ICB und 16 Patienten eine späte ICB aufwiesen. Ihnen gegenüber standen 395 Patienten ohne ICB unter extrakorporaler Therapie, welche als Kontrollgruppe herangezogen wurden. Die Basisdaten der beiden Kohorten sind in Tabelle 2 dargestellt.

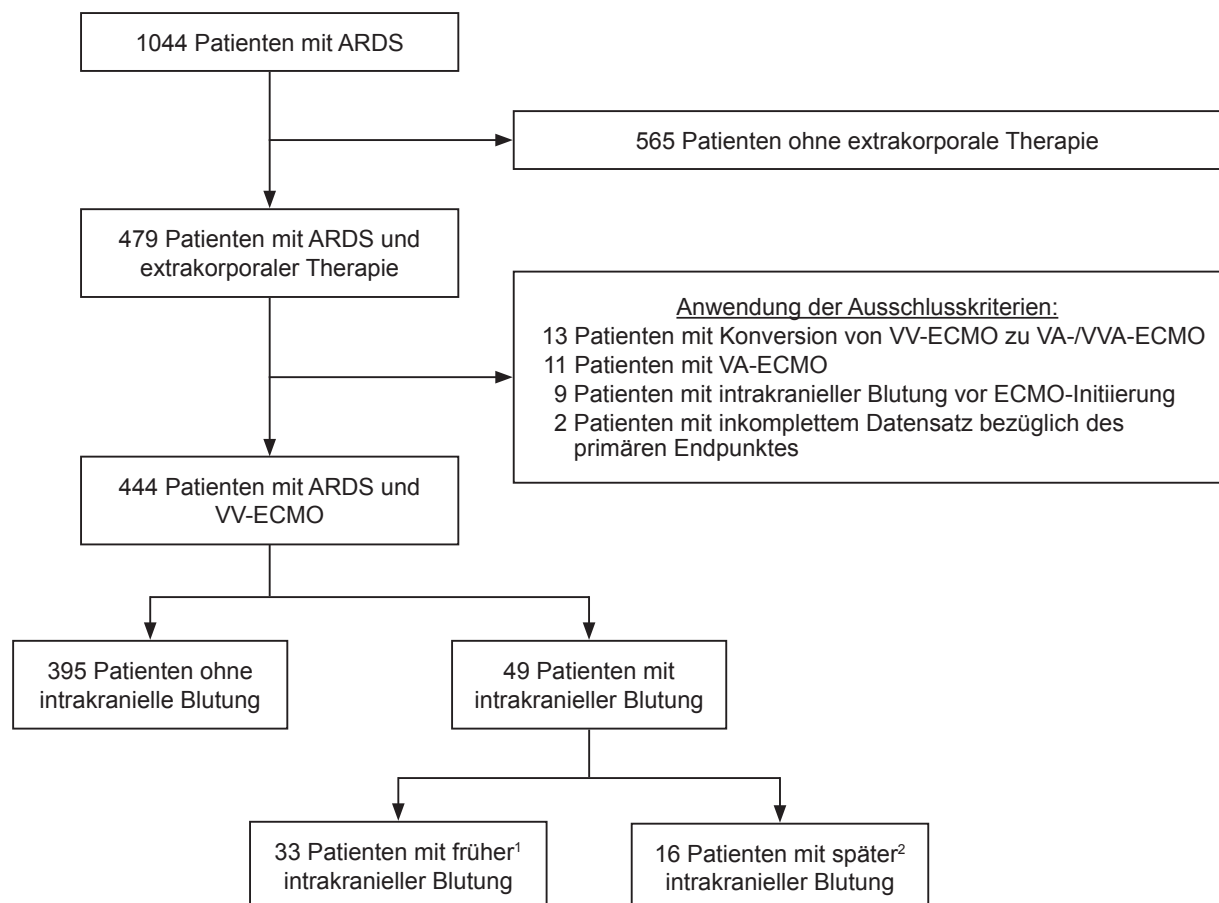


Abbildung 3: Flowchart zum Entstehungsprozess der definitiven Studienpopulation.

Abkürzungen: ARDS acute respiratory distress syndrome, ECMO extrakorporale Membranoxygenierung, VV-ECMO venovenöse extrakorporale Membranoxygenierung, VA-ECMO venoarterielle extrakorporale Membranoxygenierung, VVA-ECMO venoarterielle extrakorporale Membranoxygenierung.

¹intrakranielle Blutung an Tag 0 bis 7 ab ECMO-Anschluss.

²intrakranielle Blutung nach Tag 7 ab ECMO-Anschluss.

Abbildung adaptiert nach (73).

Tabelle 2: Basisdaten der Studienpopulation

| Parameter | Kontrollgruppe (n=395) | ICB-Gruppe (n=49) | p-Wert [#] | ICB-Subgruppen | | p-Wert [*] |
|--|---------------------------|----------------------|---------------------|---------------------|---------------------|---------------------|
| | | | | frühe ICB (n=33) | späte ICB (n=16) | |
| Alter (Jahre) | 49 (38-61) | 48 (29-59) | 0,32 | 47 (24-56) | 50 (35-65) | 0,29 |
| männliches Geschlecht, n (%) | 254 (64,3) | 30 (61,2) | 0,75 | 19 (57,6) | 11 (68,8) | 0,69 |
| Body-Mass-Index (kg/m²) | 25 (22-31) | 25 (21-28) | 0,53 | 25 (22-28) | 25 (21-28) | 0,79 |
| Charlson Comorbidity Index | 2 (1-4) | 2 (1-5) | 0,80 | 2 (0-4) | 2 (1-5) | 0,62 |
| immunkompromittiert, n (%)¹ | 99 (25,1) | 16 (32,7) | 0,29 | 12 (36,4) | 4 (25,0) | 0,36 |
| vorherige Chemotherapie, n (%) | 24 (8,6) | 9 (18,4) | 0,039* | 8 (24,2) | 1 (6,2) | 0,02* |
| SOFA-Score bei ARDS-Beginn | 12 (9-15) | 13 (11-16) | 0,068 | 13 (11-16) | 13 (9-15) | 0,10 |
| SAPS II bei ARDS-Beginn | 56 (41-70) | 60 (41-73) | 0,23 | 58 (49-73) | 62 (35-73) | 0,44 |
| chron. Lungenerkrankung, n (%) | 153 (38,7) | 13 (26,5) | 0,11 | 7 (21,2) | 6 (37,5) | 0,14 |
| pulmonaler ARDS-Ursprung, n (%) | 354 (89,6) | 41 (83,7) | 0,22 | 26 (78,8) | 15 (93,8) | 0,14 |
| ARDS-Schweregrad, n (%) | | | 0,63 | | | 0,57 |
| <i>mild</i> | 2 (0,5) | 0 (0,0) | | 0 (0,0) | 0 (0,0) | |
| <i>moderat</i> | 24 (6,1) | 4 (8,2) | | 2 (6,1) | 2 (12,5) | |
| <i>schwer</i> | 369 (93,4) | 45 (91,8) | | 31 (93,9) | 14 (87,5) | |
| ARDS-Ätiologie, n (%) | | | 0,88 | | | 0,98 |
| <i>Pneumonie</i> | 268 (67,8) | 35 (71,4) | | 23 (69,7) | 12 (75,0) | |
| <i>Aspiration</i> | 37 (9,4) | 5 (10,2) | | 3 (9,1) | 2 (12,5) | |
| <i>Trauma/Verbrennung</i> | 10 (2,5) | 1 (2,0) | | 1 (3,0) | 0 (0,0) | |
| <i>andere akute respiratorische Diagnose</i> | 36 (9,1) | 5 (10,2) | | 4 (12,1) | 1 (6,2) | |
| <i>nicht-respiratorische oder chronisch respiratorische Diagnose</i> | 44 (11,1) | 3 (6,1) | | 2 (6,1) | 1 (6,2) | |
| Zeit bis ECMO-Beginn (Tage auf ITS) | 0 (0-1) | 0 (0-1) | 0,46 | 0 (0-1) | 0 (0-1) | 0,61 |
| Beatmungsparameter | | | | | | |
| <i>Beatmungsdauer (Tage)²</i> | 2 (1-6) | 3 (1-5) | 0,045* | 4 (1-5) | 3 (2-10) | 0,10 |
| <i>PaO₂/FiO₂ (mmHg)</i> | 67 (54-87) | 58 (51-78) | 0,15 | 63 (47-75) | 57 (53-84) | 0,34 |
| <i>PaO₂ (mmHg)</i> | 65 (52-80) | 58 (52-77) | 0,43 | 59 (47-74) | 57 (53-85) | 0,52 |
| <i>PaCO₂ (mmHg)</i> | 65 (54-83) | 74 (59-89) | 0,12 | 74 (59-87) | 75 (56-94) | 0,31 |
| <i>pH</i> | 7,25 (7,16-7,34) | 7,21 (7,11-7,26) | 0,012* | 7,20 (7,10-7,24) | 7,22 (7,13-7,30) | 0,019* |
| <i>P_{Peak} (cmH₂O)</i> | 38 (34-44) | 42 (35-46) | 0,064 | 44 (39-47) | 34 (31-43) | 0,001*** |
| <i>P_{Plateau} (cmH₂O)</i> | 35 (31-39) | 39 (31-41) | 0,014* | 40 (36-45) | 32 (26-38) | <0,001*** |
| <i>PEEP (cmH₂O)</i> | 19 (16-21) | 20 (18-23) | 0,012* | 21 (19-23) | 19 (15-20) | 0,002** |
| <i>Driving Pressure (cmH₂O)</i> | 15 (12-19) | 16 (12-19) | 0,352 | 17 (14-21) | 14 (9-17) | 0,082 |
| <i>Tidalvolumen (ml/kgPBW)</i> | 5,7 (4,1-7,7) | 5,8 (4,8-7,4) | 0,775 | 6,0 (4,9-7,4) | 5,7 (4,5-6,9) | 0,834 |
| <i>Atemfrequenz (Atemzüge/Minute)</i> | 25 (20-31) | 25 (20-30) | 0,966 | 25 (20-29) | 26 (18-34) | 0,987 |
| <i>Compliance (ml/cmH₂O)</i> | 31 (21-46) | 27 (20-35) | 0,24 | 26 (20-34) | 33 (21-38) | 0,43 |
| weitere ARDS-Therapie, n (%) | | | | | | |
| <i>iNO</i> | 289 (73,2) | 43 (87,8) | 0,035* | 28 (84,8) | 15 (93,8) | 0,08 |
| <i>Bauchlagerung</i> | 289 (73,2) | 41 (83,7) | 0,12 | 26 (78,8) | 15 (93,8) | 0,13 |
| septischer Schock vor ECMO, n (%) | 244 (61,8) | 40 (81,6) | 0,007** | 29 (87,9) | 11 (68,8) | 0,007** |
| Nierenersatzverfahren, n (%) | 217 (54,9) | 31 (63,3) | 0,28 | 25 (75,8) | 6 (37,5) | 0,019* |
| Organdysfunktion, n (%)³ | | | | | | |
| <i>Gerinnung</i> | 117 (29,6) | 28 (57,1) | <0,001*** | 24 (72,7) | 4 (25,0) | <0,001*** |
| <i>Leber</i> | 50 (17,2) | 7 (18,9) | 0,818 | 6 (26,1) | 1 (7,1) | 0,35 |
| <i>Kardiovaskuläres System</i> | 395 (100) | 49 (100) | k.A. | 33 (100) | 16 (100) | k.A. |
| <i>ZNS</i> | 227 (90,1) | 33 (97,1) | 0,335 | 21 (100) | 12 (92,3) | 0,335 |
| <i>Niere</i> | 220 (61,1) | 31 (68,9) | 0,334 | 25 (80,6) | 6 (42,9) | 0,030* |
| Kreislaufstillstand vor ECMO, n (%) | 56 (14,2) | 10 (20,4) | 0,28 | 6 (18,2) | 4 (25) | 0,35 |
| ZNS-Dysfunktion vor ECMO, n (%)⁴ | 1 (0,3) | 0 (0,0) | 0,99 | 0 (0,0) | 0 (0,0) | 0,99 |

Kategoriale Variablen sind als absolute Zahlen mit relativer Häufigkeit in Prozent dargestellt und wurden mittels exaktem Fisher-Test analysiert. Kontinuierliche Variablen sind als Median mit 25. und 75. Perzentile dargestellt und wurden mittels Mann-Whitney-U-Test bzw. Kruskal-Wallis-Test analysiert. *p<0,05; **p<0,01; ***p<0,001.

Abkürzungen: n Anzahl, ICB intrakranielle Blutung, SOFA-Score Sequential Organ Failure Assessment Score, ARDS acute respiratory distress syndrome, SAPS II Simplified Acute Physiology Score II, ECMO extrakorporale Membranoxygenierung, ITS Intensivstation, PaO₂ arterieller Sauerstoffpartialdruck, PaCO₂ arterieller Kohlenstoffdioxidpartialdruck, FiO₂ inspiratorische Sauerstofffraktion, P_{Peak} inspiratorischer Spitzendruck, P_{Plateau} inspiratorischer Plateaudruck, PEEP positiver endexpiratorischer Druck, PBW Predicted Body Weight/ideales Körpergewicht, iNO inhalatives Stickstoffmonoxid, ZNS zentrales Nervensystem.

[#]p-Wert bei Vergleich von Kontrollgruppe und ICB-Gruppe.

^{*}p-Wert bei Vergleich von Kontrollgruppe, früher ICB und später ICB.

¹in Analogie zum RESP-Score (45) positiv bei maligner Erkrankung, Z.n. Organtransplantation, HIV-Infektion und/oder Leberzirrhose.

²Beatmungsdauer vor Beginn der ECMO-Therapie. ³Organdysfunktion liegt vor, wenn der SOFA-Score in der jeweiligen Kategorie >2 war.

⁴ZNS-Dysfunktion vor ECMO-Beginn wurde definiert als ischämischer oder hämorrhagischer Schlaganfall sowie Krampfanfall.

Tabelle adaptiert nach (73).

3.1.2 Biometrische und demographische Basisdaten

Das mediane Alter der Patienten mit intrakranieller Blutung (ICB-Gruppe) lag bei 48 Jahren (29-59⁴ Jahre; s. Tabelle 2) und divergierte somit nur minimal und statistisch nicht signifikant vom medianen Alter der Kontrollgruppe (49 Jahre [38-61⁴]; $p=0,32$). Insgesamt waren im untersuchten Patientenkollektiv Männer häufiger von einem ARDS betroffen als Frauen, wobei in den Vergleichsgruppen kein signifikanter Unterschied nachweisbar war (ICB-Gruppe 61,2 % vs. Kontrollgruppe 64,3 %; $p=0,75$). Der Median des Body-Mass-Index lag am Übergang von Normalgewicht zu Präadipositas (ICB-Gruppe 25 kg/m² [21-28] vs. Kontrollgruppe 25 kg/m² [22-31], $p=0,53$; frühe ICB 25 kg/m² [22-28] vs. späte ICB 25 kg/m² [21-28], $p=0,79$). Hinsichtlich der demographischen und biometrischen Basisparameter zeigten sich demnach zwischen ICB- und Kontrollgruppe sowie in den ICB-Subgruppen keine statistisch signifikanten Unterschiede.

3.2 Intrakranielle Blutungsereignisse

3.2.1 Inzidenz und Zeitpunkt

Die Prävalenz für intrakranielle Blutungen bei Patienten mit ARDS, die mit VV-ECMO therapiert wurden, lag in der vorliegenden Studienpopulation bei 11 % (49 von 444 Patienten; 95%-CI 8,3-14,4). Dabei traten intrakranielle Blutungen in der untersuchten Studienpopulation im Zeitraum von Tag 0 (Tag des ECMO-Anschlusses) bis Tag 32 auf. Etwa 1/3 dieser intrakraniellen Blutungen fanden innerhalb der ersten 24h nach ECMO-Anschluss (s. Abbildung 5) und weitere 1/3 innerhalb der ersten 7 Tage nach Beginn der extrakorporalen Therapie statt. Demnach waren 67 % (95%-CI 52-79) der Patienten mit ICB der Subgruppe mit früher ICB (Tag 0-7) zugehörig. Die übrigen 33 % (16 von 49 Patienten; 95%-CI 20-47) der Patienten mit ICB entfielen auf die Subgruppe mit später ICB. Die mediane Zeit bis zum Auftreten der ICB nach Beginn der VV-ECMO-Therapie betrug 4 Tage (95%-CI 2-7 Tage). Bei Betrachtung des gesamten Studienzeitraumes zeigte sich eine gleichmäßige Verteilung der intrakraniellen Blutungsereignisse auf die einzelnen Studienjahre (s. Abbildung 4).

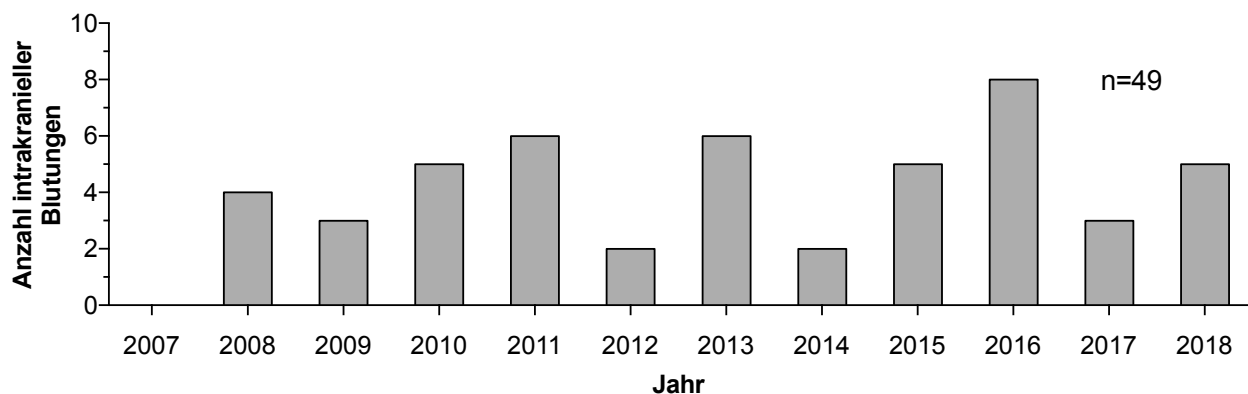


Abbildung 4: Absolute Anzahl der aufgetretenen ICB unterteilt nach Studienjahren.
Abkürzungen: n Anzahl, ICB intrakranielle Blutung.

⁴ entspricht der 25. und 75. Perzentile

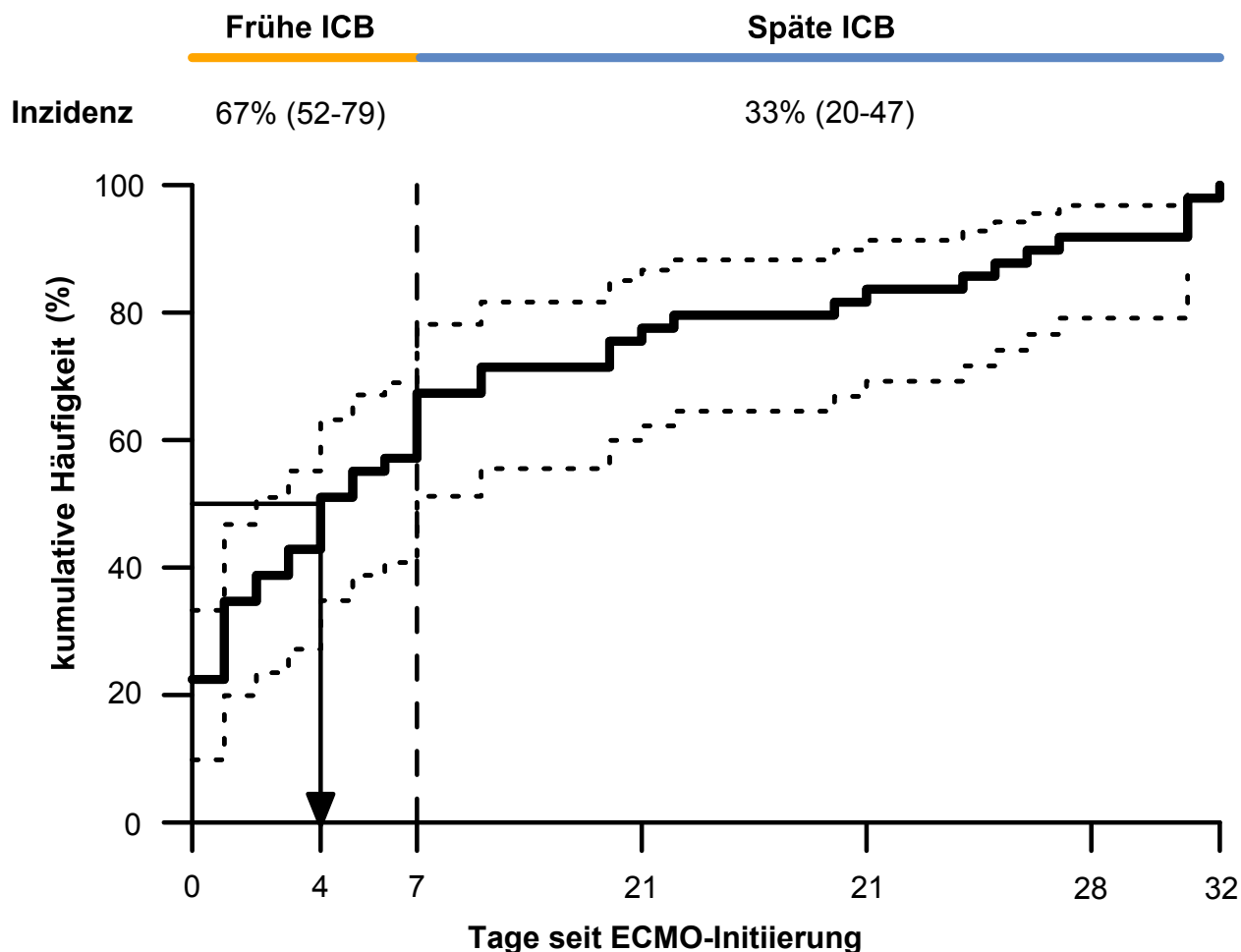


Abbildung 5: Kumulative Häufigkeit der ICB im Verlauf der ECMO-Therapie mit Unterteilung in frühe und späte ICB.

Angabe der kumulativen Häufigkeit in Prozent mit 95%-Konfidenzintervall (gestrichelte Linien) sowie der Inzidenz der frühen und späten ICB in Prozent mit 95%-Konfidenzintervall in Klammern. Der abwärtsgerichtete Pfeil markiert die mediane Zeit bis zum Auftreten der ICB.

Abkürzungen: ICB intrakranielle Blutung, ECMO extrakorporale Membranoxygenierung.

Abbildung adaptiert nach (73).

3.2.2 Blutungstyp und Blutungslokalisierung

Im untersuchten Patientenkollektiv lag in 77,6 % der Fälle eine intraparenchymale/intrazerebrale Blutung vor, während die übrigen 22,4 % der Patienten unter VV-ECMO eine nicht-aneurysmatische Subarachnoidalblutung entwickelt haben⁵ (s. Tabelle 3). Größtenteils traten rein supratentorielle Blutungen (81,4 %) auf. Hinsichtlich des Blutungstyps und der Blutungslokalisierung unterschieden sich die Subgruppen mit früher und später ICB nicht signifikant.

Bei 65,3 % der Patienten wurde die ICB inzidentell in einem follow-up cCT detektiert, während in den übrigen Fällen klinisch-neurologische Symptome wie Anisokorie, Mydriasis und Krampfanfälle als Hinweise auf ein intrakranielles Ereignis dienen. Von den 395 Patienten der

⁵ Ein Patient mit Subarachnoidalblutung wies zudem Anteile einer subduralen Blutung und wird aufgrund des simultanen Auftretens als Patient mit Subarachnoidalblutung kategorisiert.

Kontrollgruppe erhielten im Therapieverlauf 73,4 % (95-%CI 68,7-77,6) eine cCT, sodass bei diesen Patienten das Vorliegen einer signifikanten ICB während des stationären Verlaufs sicher ausgeschlossen werden konnte. Die mediane Zeit bis zur Durchführung der kranialen Bildgebung in der Kontrollgruppe lag bei 14 Tagen (3-27⁶ Tage).

Tabelle 3: Charakteristika der intrakraniellen Blutungen der Patienten der ICB-Gruppe sowie der Subgruppen mit früher und später ICB

| Parameter | ICB-Gruppe (n=49) | ICB-Subgruppen | | p-Wert [*] |
|---|----------------------|---------------------|---------------------|---------------------|
| | | frühe ICB (n=33) | späte ICB (n=16) | |
| Blutungstyp, n (%) | | | | 0,47 |
| intrazerebrale Blutung | 38 (77,6) | 27 (81,8) | 11 (68,8) | |
| Subarachnoidalblutung | 11 (22,4) | 6 (18,2) | 5 (31,2) | |
| Blutungslokalisierung, n (%)¹ | | | | 0,68 |
| supratentoriell | 35 (81,4) | 24 (80,0) | 11 (84,6) | |
| infratentoriell | 2 (4,7) | 1 (3,3) | 1 (7,7) | |
| supra- & infratentoriell | 6 (14,0) | 5 (16,7) | 1 (7,7) | |
| Blutungsdetektion, n (%) | | | | 0,052 |
| follow-up cCT, inzidentell | 32 (65,3) | 19 (57,6) | 13 (81,2) | |
| Anisokorie | 9 (18,4) | 9 (27,3) | 0 (0,0) | |
| Mydriasis | 7 (14,3) | 4 (12,1) | 3 (18,8) | |
| Krampfanfall | 1 (2,0) | 1 (3,0) | 0 (0,0) | |
| Ventrikelriss durch Blutung, n (%) | 3 (6,8) | 2 (6,5) | 1 (7,7) | 0,99 |

Kategoriale Variablen sind als absolute Zahlen mit relativer Häufigkeit in Prozent dargestellt und wurden mittels exaktem Fisher-Test analysiert.

Abkürzungen: n Anzahl, ICB intrakranielle Blutung, cCT kraniale Computertomographie.

*p-Wert vergleicht die Subgruppe mit früher ICB und die Subgruppe mit später ICB.

¹Die Daten von 7 Patienten fehlen.

Tabelle adaptiert nach (73).

3.3 Intensivmedizinische Charakteristika

3.3.1 Charakteristika des ARDS

Die Mehrzahl der Patienten der Studienpopulation wies nach den Kriterien der Berlin Definition ein schweres ARDS auf (93,2 %), wobei sich zwischen ICB- und Kontrollgruppe kein signifikanter Unterschied zeigte (vgl. Tabelle 2).

Sowohl in der ICB- als auch in der Kontrollgruppe entstand das ARDS mit Abstand am häufigsten im Rahmen einer Pneumonie (71,4 % vs. 67,8 %, p=0,88). Weitere Ursachen waren u.a. die Aspiration von Magensaft sowie andere akute respiratorische Diagnosen z.B. Lungenkontusionen oder Fälle von Beinahe-Ertrinken (s. Abbildung 6). Tendenziell hatten die Patienten der Kontrollgruppe häufiger eine chronische Lungenerkrankung in ihrer Vorgeschichte, wobei diese Differenz keine statistische Signifikanz erreichte (Kontrollgruppe 38,7 % vs. ICB-Gruppe 26,5 %, p=0,11). Bei Betrachtung ARDS-spezifischer Supportivmaßnahmen in der ICB- und Kontrollgruppe konnte kein Unterschied in der Anwendungshäufigkeit der Bauchlage (ICB-Gruppe 83,7 % vs. Kontrollgruppe 73,2 %, p=0,12) festgestellt werden. Inhalatives Stickstoffmonoxid (iNO) wurde bei den Patienten mit ICB signifikant häufiger eingesetzt (ICB-Gruppe 87,8 % vs. Kontrollgruppe 73,2 %, p=0,035).

⁶ entspricht der 25. und 75. Perzentile

Hinsichtlich der Charakteristika des ARDS zeigten die ICB- und Kontrollgruppe demnach – mit Ausnahme des Einsatzes von iNO – keine statistisch signifikanten Unterschiede.

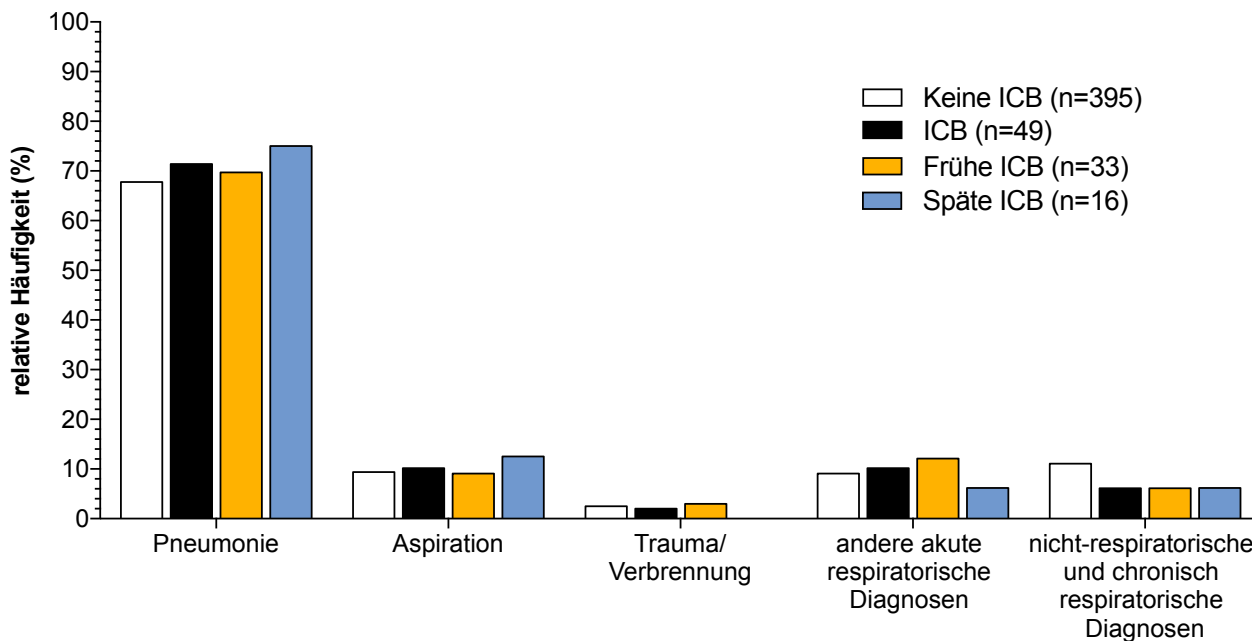


Abbildung 6: Relative Häufigkeiten der ARDS-Ätiologie der Patienten der ICB- und Kontrollgruppe sowie der Subgruppen mit früher und später ICB.

Relative Häufigkeit in Prozent.

Abkürzungen: n Anzahl, ICB intrakranielle Blutung.

3.3.2 Intensivmedizinische Scores und Komorbiditäten

Die Patienten der ICB- und Kontrollgruppe sowie der Subgruppen mit früher und später ICB wiesen bezüglich des SAPS II (ICB-Gruppe 60 [41-73] vs. Kontrollgruppe 56 [41-70], $p=0,23$; frühe ICB 58 [49-73] vs. späte ICB 62 [35-73], $p=0,44$) sowie des SOFA-Scores (ICB-Gruppe 13 [11-16] vs. Kontrollgruppe 12 [9-15], $p=0,068$; frühe ICB 13 [11-16] vs. späte ICB 13 [9-15], $p=0,1$) im Median keine signifikanten Unterschiede auf. Auch der Charlson Comorbidity Index zur Evaluation der Schwere der Vorerkrankungen divergierte nicht signifikant in den Vergleichsgruppen (ICB-Gruppe 2 [1-5] vs. Kontrollgruppe 2 [1-4], $p=0,8$; frühe ICB 2 [0-4] vs. späte ICB 2 [1-5], $p=0,62$).

Insgesamt zeigten die Patienten der ICB-Gruppe jedoch eine signifikant höhere Prävalenz eines septischen Schocks (81,6 % vs. 61,8 %, $p=0,007$) und erhielten vor Beginn des ARDS häufiger eine Chemotherapie (18,4 % vs. 8,6 %, $p=0,039$), wobei sich letzteres nicht in einem höheren Anteil an immunkompromittierten Patienten widerspiegelte (32,7 % vs. 25,1 %, $p=0,29$). Bei Patienten mit früher ICB kamen Nierenersatzverfahren signifikant häufiger zum Einsatz als bei Patienten mit später ICB (75,8 % vs. 37,5 %, $p=0,019$).

Während sich die Vergleichsgruppen hinsichtlich der allgemeinen Krankheitsschwere demnach nicht unterschieden, wiesen die Patienten bezüglich der Komorbiditäten teils signifikante Unterschiede auf.

3.3.3 Beatmungsparameter

Im Median wurden alle Patienten mit einem lungenprotektiven Tidalvolumen beatmet, sodass sich zwischen den untersuchten Gruppen kein signifikanter Unterschied ergab (ICB-Gruppe 5,8 ml/kgPBW [4,8-7,4] vs. Kontrollgruppe 5,7 ml/kgPBW [4,1-7,7], $p=0,775$; frühe ICB 6,0 ml/kgPBW [4,9-7,4] vs. späte ICB 5,7 ml/kgPBW [4,5-6,9], $p=0,834$).

Die Beatmungsdauer vor Beginn der VV-ECMO unterschied sich zwischen ICB- und Kontrollgruppe signifikant. So wurden die Patienten der ICB-Gruppe vor VV-ECMO-Therapie im Median einen Tag länger maschinell beatmet als die Patienten der Kontrollgruppe (3 Tage [1-5] vs. 2 Tage [1-6], $p=0,045$). In den Subgruppen mit früher und später ICB stellte sich diesbezüglich jedoch kein signifikanter Unterschied dar (4 Tage [1-5] vs. 3 Tage [2-10], $p=0,10$).

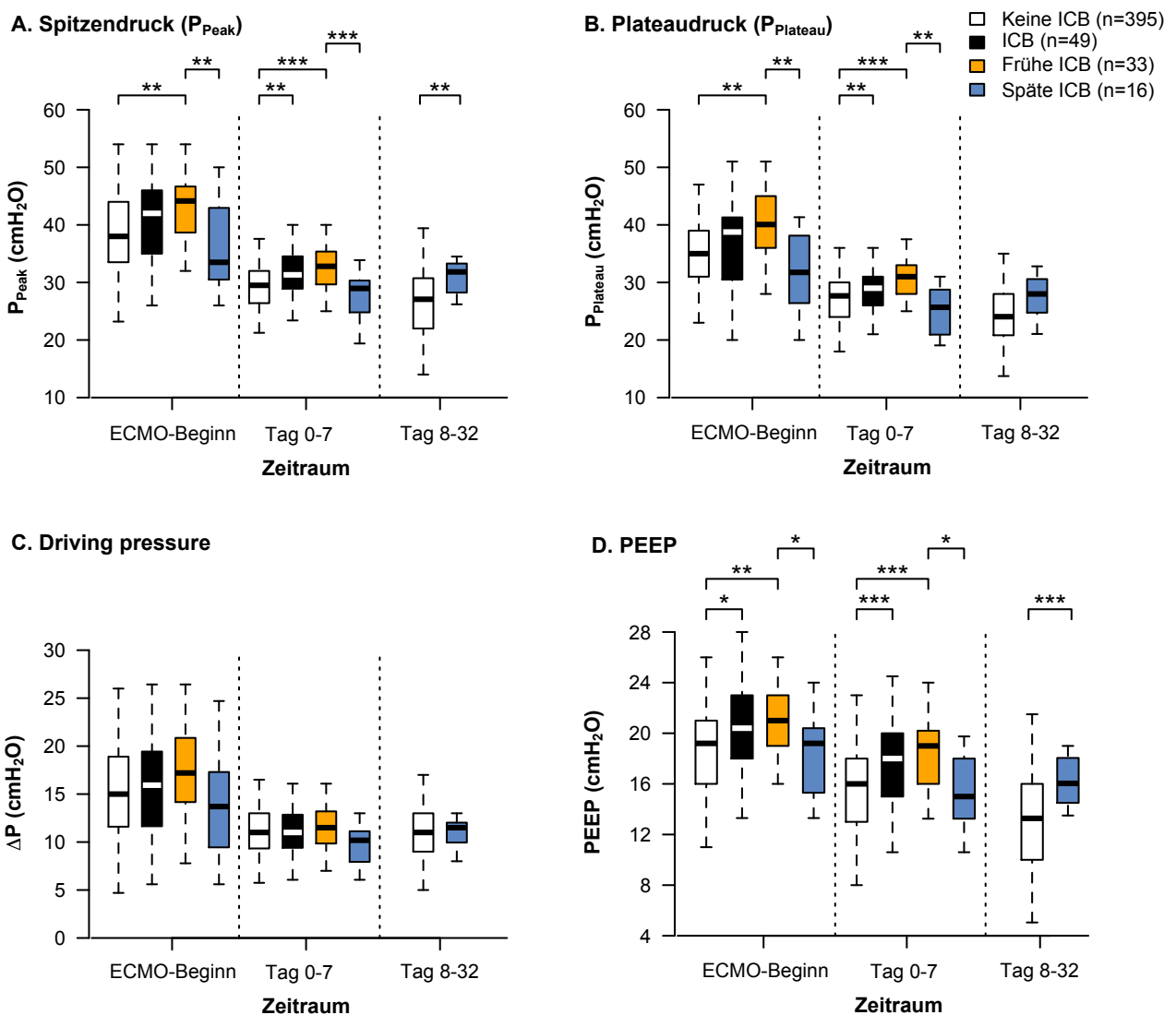


Abbildung 7: Beatmungsdrücke der Patienten der ICB- und Kontrollgruppe sowie der Subgruppen mit früher und später ICB im Zeitraum der ECMO-Therapie.

Abgebildet sind A) Spitzendruck/ P_{Peak} , B) Plateaudruck/ $P_{Plateau}$, C) Driving pressure, D) PEEP, jeweils in cmH_2O . Darstellung als Box-Whisker-Plot mit 5. und 95. Perzentile. Mann-Whitney-U Test, * $p \leq 0,05$; ** $p \leq 0,01$; *** $p \leq 0,001$. Abkürzungen: n Anzahl, ARDS Acute Respiratory Distress Syndrome, ICB intrakranielle Blutung, ECMO extrakorporale Membranoxygenierung, P_{Peak} inspiratorischer Spitzendruck, $P_{Plateau}$ inspiratorischer Plateaudruck, ΔP driving pressure, PEEP positiver endexpiratorischer Druck.

Abbildung adaptiert nach (73).

Zur adäquaten Beatmung der Patienten der ICB-Gruppe waren signifikant höhere inspiratorische Spitzen- und Plateaudrücke (P_{Peak} , $P_{Plateau}$) sowie ein höherer PEEP notwendig (vgl. Tabelle 2), was sich jedoch nicht in einem Unterschied hinsichtlich des Driving pressure (ΔP) widerspiegelte. Gleiches galt für die Subgruppe mit früher ICB, welche signifikant höhere Beatmungsdrücke als die Subgruppe mit später ICB benötigte. Der signifikante Unterschied blieb im Verlauf der VV-ECMO-Therapie – insbesondere in den ersten 7 Tagen nach ECMO-Anschluss – bestehen (s. Abbildung 7).

3.3.4 Gasaustausch

Vor Initiierung der VV-ECMO zeigte sich zwischen den Vergleichsgruppen kein signifikanter Unterschied in PaO_2 und $PaCO_2$ (vgl. Tabelle 2). Der mediane Horowitz-Index divergierte zwischen den Vergleichsgruppen ebenfalls nicht signifikant (ICB-Gruppe 58 mmHg [51-78] vs. Kontrollgruppe 67 mmHg [54-87], $p=0,15$; frühe ICB 63 mmHg [47-75] vs. späte ICB 57 mmHg [53-84], $p=0,34$). Die Patienten der ICB-Gruppe wiesen vor ECMO-Therapie im Median jedoch eine stärker ausgeprägte Azidose auf (ICB-Gruppe 7,21 [7,11-7,26] vs. Kontrollgruppe 7,25 [7,16-7,34], $p=0,012$), was sich auch in den Subgruppen mit früher und später ICB darstellte (frühe ICB 7,20 [7,10-7,24] vs. späte ICB 7,22 [7,13-7,30], $p=0,019$).

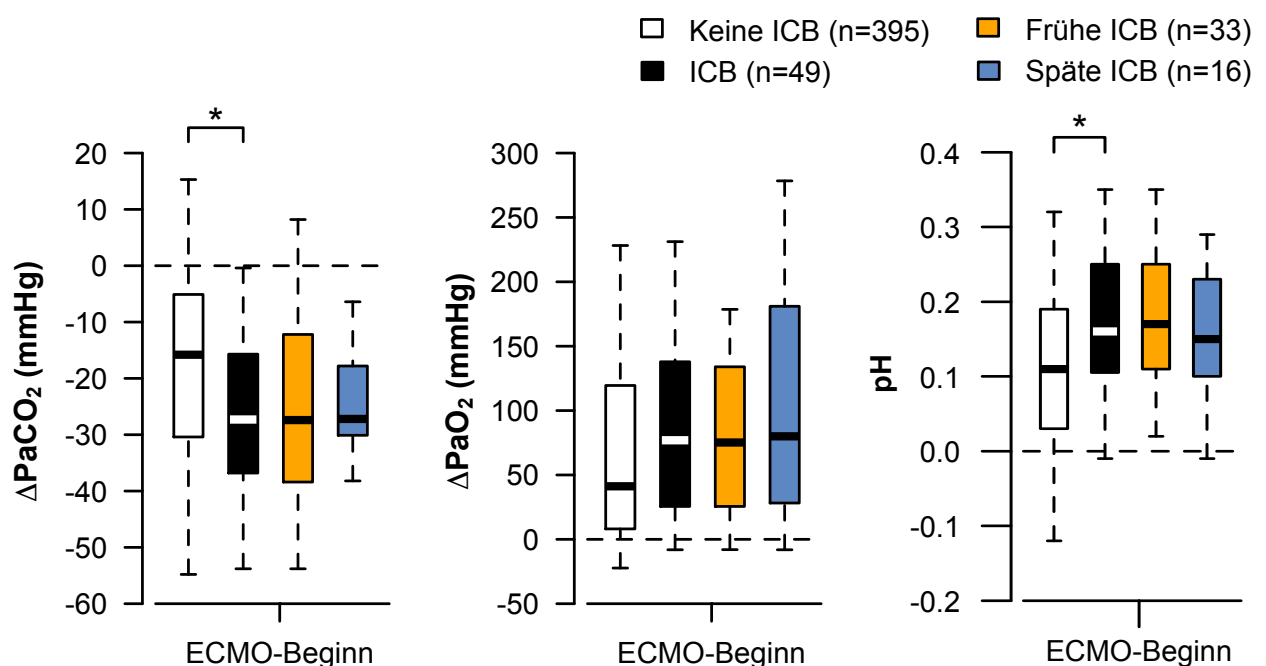


Abbildung 8: Veränderungen von $PaCO_2$, PaO_2 und pH der Patienten der ICB- und Kontrollgruppe sowie der Subgruppen mit früher und später ICB im Rahmen des ECMO-Beginns.

$PaCO_2$ und PaO_2 in mmHg. Die Veränderung des jeweiligen Parameters ergibt sich aus der Differenz des post-ECMO-Wertes und des prä-ECMO-Wertes. Darstellung als Box-Whisker-Plot mit 5. und 95. Perzentile.

Mann-Whitney-U Test, * $p \leq 0,05$.

Abkürzungen: n Anzahl, ECMO extrakorporale Membranoxygenierung, ICB intrakranielle Blutung, PaO_2 arterieller Sauerstoffpartialdruck, $PaCO_2$ arterieller Kohlenstoffdioxidpartialdruck.

Abbildung adaptiert nach (73).

Der Vergleich der absoluten Veränderung der Gasaustauschparameter im Rahmen des ECMO-Anschlusses, d.h. die Differenz des absoluten PaO₂ bzw. PaCO₂ vor und nach Beginn der VV-ECMO, ergab bei Betrachtung des PaCO₂ eine signifikant größere Reduktion bei den Patienten der ICB-Gruppe (s. Abbildung 8). Zugleich kam es im Rahmen der ECMO-Initiierung in der ICB-Gruppe zu einem signifikant größeren Anstieg des pH-Wertes. PaCO₂ und pH wiesen eine starke inverse Korrelation auf ($\rho=-0,89$).

Zusammenfassend ließ sich hinsichtlich des Gasaustausches demnach feststellen, dass die Patienten der ICB- und Kontrollgruppe vor Beginn der VV-ECMO respiratorisch äquivalent insuffizient waren. Bei den Patienten der ICB-Gruppe kam es durch die Initiierung der VV-ECMO jedoch zu einem statistisch signifikant stärkeren Absinken des PaCO₂ und Ansteigen des pH-Wertes.

3.3.5 Gerinnungsparameter

Beim Vergleich der hämostaseologischen Parameter zeigten sich am Tag des ECMO-Beginns bei Patienten mit ICB signifikant niedrigere Thrombozytenzahlen (ICB-Gruppe 44/nl [21-90] vs. Kontrollgruppe 93/nl [40-156], $p\leq 0,001$). Dieser Unterschied setzte sich im weiteren Verlauf der ECMO-Therapie fort (s. Abbildung 10A), wobei die Patienten in der Subgruppe mit früher ICB die niedrigsten Thrombozytenzahlen aufwiesen. In der Subgruppe mit später ICB entsprach die Thrombozytenzahl initial annähernd der Kontrollgruppe und war erst in deren Blutungszeitraum (Tag 8-32) statistisch signifikant niedriger (Zeitraum Tag 8-32: Gruppe mit später ICB 76/nl [55-91] vs. Kontrollgruppe 116/nl [68-190], $p\leq 0,01$).

Hinsichtlich der sekundären Hämostase zeigten sich im Untersuchungszeitraum keine signifikanten Unterschiede in aPTT und Fibrinogenspiegel (s. Abbildung 10B & 10C). Auch bei Betrachtung über den gesamten Studienzeitraum zeigte sich in den einzelnen Studienjahren eine

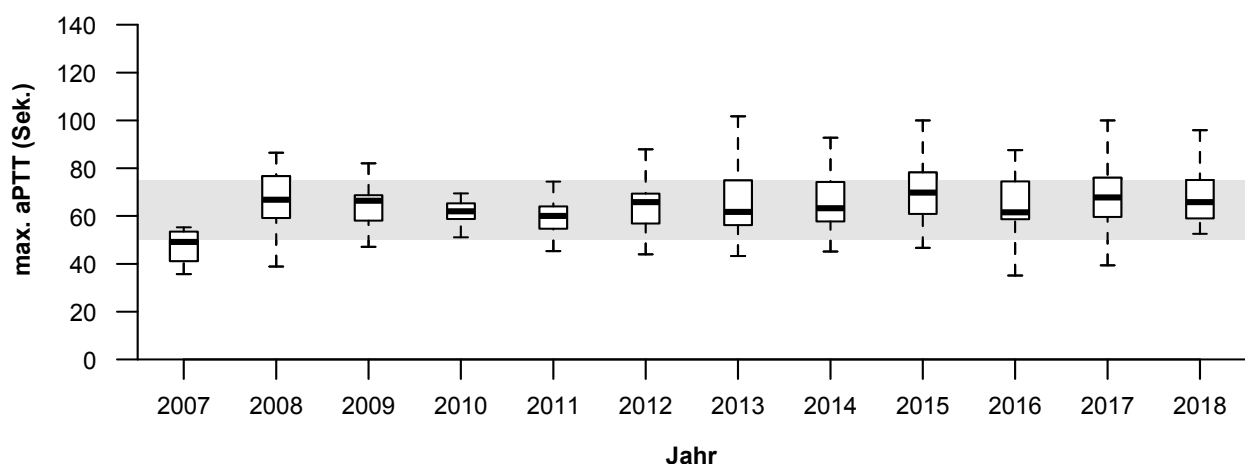


Abbildung 9: Maximale aPTT der gesamten Studienpopulation unterteilt nach Studienjahren.

Maximale aPTT in Sekunden. Darstellung als Box-Whisker-Plots mit 95%-Konfidenzintervall. Der graue Kasten markiert den Zielbereich der aPTT (50-75 Sekunden) im Rahmen der medikamentösen Antikoagulation.

Abkürzungen: aPTT aktivierte partielle Thromboplastinzeit.

Abbildung adaptiert nach (73).

gleichmäßige und konstante aPTT im angestrebten Zielbereich von 50 bis 75 Sekunden (s. Abbildung 9). Der Quick-Wert divergierte lediglich in den ersten 7 Tagen der VV-ECMO-Therapie signifikant (s. Abbildung 10D), wonach vor allem die Patienten mit früher ICB niedrigere Quick-Werte als die Patienten der Kontrollgruppe aufwiesen (frühe ICB 59 % [47-67] vs. Kontrollgruppe 67 % [54-76], $p \leq 0,05$).

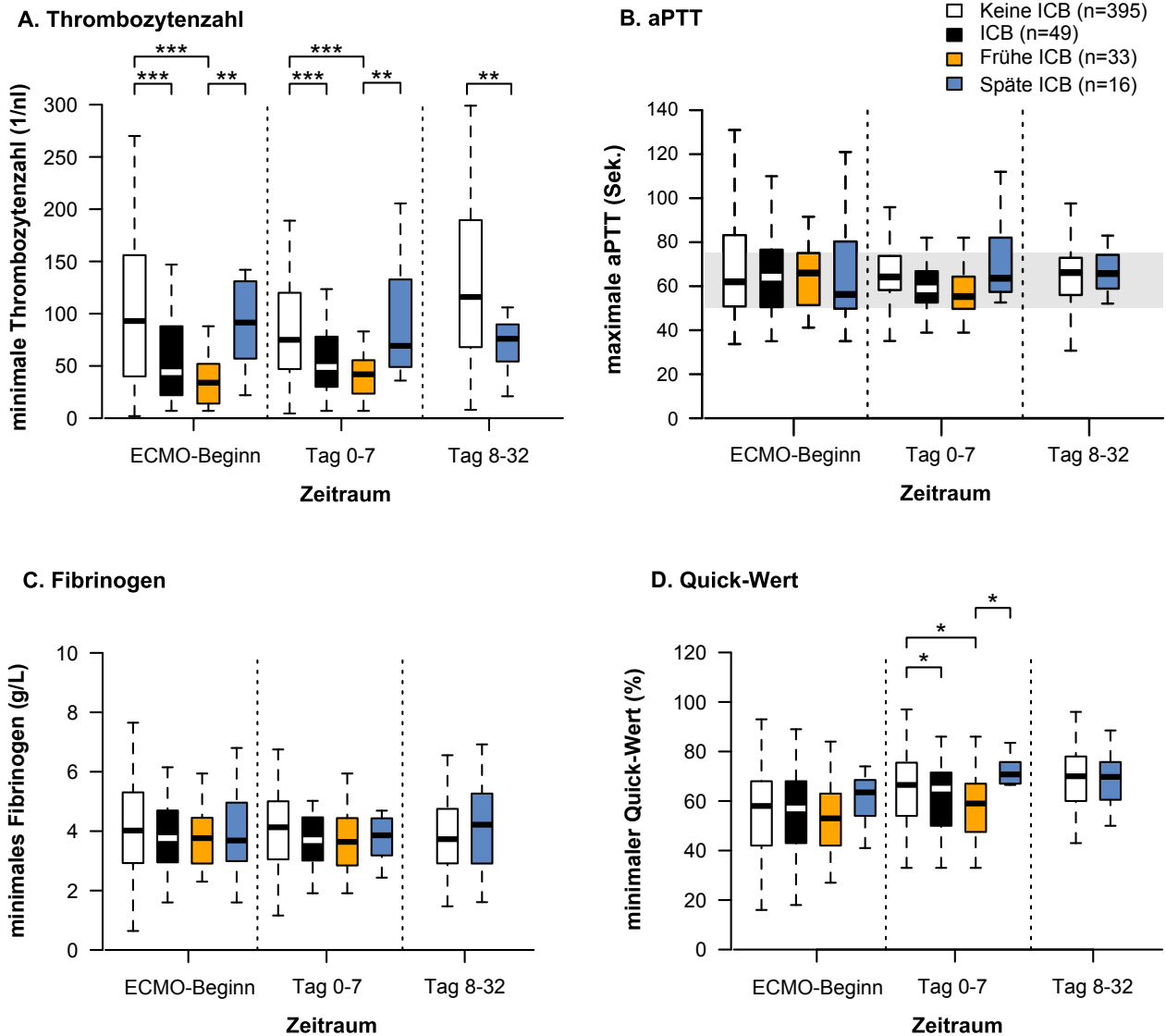


Abbildung 10: Gerinnungsparameter der Patienten der ICB- und Kontrollgruppe sowie der Subgruppen mit früher und später ICB im Zeitraum der ECMO-Therapie.

Abgebildet sind A) Thrombozytenzahl (pro Nanoliter), B) aPTT (in Sekunden), C) Fibrinogen (in g/L), D) Quick-Wert (in %). Der graue Kasten in Teilabbildung B markiert den Zielbereich der aPTT (50-75 Sekunden) im Rahmen der medikamentösen Antikoagulation. Bei Patienten mit ICB wurden lediglich Messwerte vor dem Blutungsereignis berücksichtigt. Darstellung als Box-Whisker-Plot mit 5. und 95. Perzentile.

Mann-Whitney-U Test, * $p \leq 0,05$; ** $p \leq 0,01$; *** $p \leq 0,001$.

Abkürzungen: n Anzahl, ECMO extrakorporale Membranoxygenierung, ICB intrakranielle Blutung, aPTT aktivierte partielle Thromboplastinzeit.

Abbildung adaptiert nach (73).

3.4 Patientenoutcome

3.4.1 Mortalität

Die 60-Tage-Mortalität der Patienten mit intrakranieller Blutung während VV-ECMO war signifikant höher als in der Kontrollgruppe (69,4 % [95%-CI 54-81] vs. 44,6 % [95%-CI 39-49], $p=0,001$). Während sich dies auch beim Vergleich der ICB-Subgruppen mit der Kontrollgruppe darstellte (s. Abbildung 11), zeigte sich zwischen den Patienten mit früher ICB sowie den Patienten mit später ICB kein signifikanter Unterschied in der 60-Tage-Mortalität (66,6 % [95%-CI 48-81] vs. 75,0 % [95%-CI 57-91], $p=0,79$).

Eine multivariable logistische Regressionsanalyse (s. Tabelle 4) ergab – nach Korrektur für das Vorliegen eines septischen Schocks und die Parameter des RESP-Scores – für Patienten mit ICB ein dreifach höheres Risiko innerhalb von 60 Tagen zu versterben (OR 3,05 [95%-CI 1,54-6,32], $p=0,001$). Sowohl frühe als auch späte intrakranielle Blutungen unter VV-ECMO-Therapie stellten dabei unabhängige Risikofaktoren für eine erhöhte 60-Tage-Mortalität dar (frühe ICB OR 2,71 [95%-CI 1,20-6,59], $p=0,017$; späte ICB OR 3,98 [95%-CI 1,23-15,50], $p=0,028$).

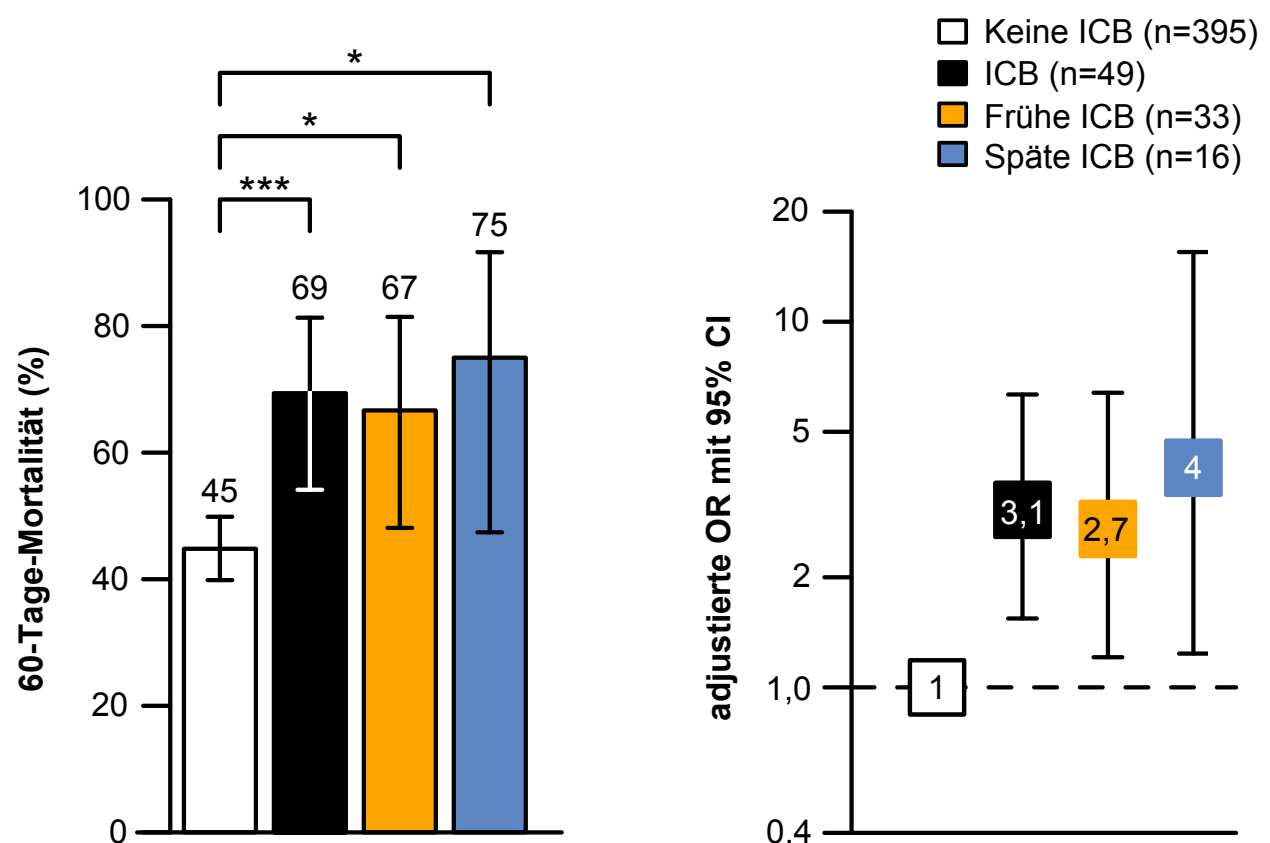


Abbildung 11: 60-Tage-Mortalität und korrigierte Odds Ratio der Patienten der ICB- und Kontrollgruppe sowie der Subgruppen mit früher und später ICB.

60-Tage-Mortalität in Prozent mit Angabe des 95%-Konfidenzintervall. Die OR wurde für den Parameter septischer Schock sowie die Variablen des RESP-Scores (45) korrigiert. Darstellung als Box-Whisker-Plot mit 95%-Konfidenzintervall. Mann-Whitney-U Test, * $p \leq 0,05$; *** $p \leq 0,001$.

Abkürzungen: n Anzahl, ICB intrakranielle Blutung, OR odds ratio.

Abbildung adaptiert nach (73).

Tabelle 4: Assoziation zwischen dem Auftreten einer ICB und der 60-Tage-Mortalität

| Variablen | ICB | | frühe/späte ICB | |
|---|---------------------------------------|--------|---------------------------------------|--------|
| | multivariables Modell* OR (95%-CI) | p-Wert | multivariables Modell* OR (95%-CI) | p-Wert |
| ICB | | | | |
| keine ICB | Referenz | | Referenz | |
| frühe ICB (Tag 0-7) | 3,05 (1,54-6,32) | 0,001 | 2,71 (1,20-6,39) | 0,017 |
| späte ICB (>Tag 7) | - | | 3,98 (1,23-15,5) | 0,028 |
| Alter (pro Jahr) | | | | |
| 18 bis 49 | Referenz | | Referenz | |
| 50 bis 59 | 1,77 (1,06-2,99) | 0,029 | 1,79 (1,06-3,02) | 0,027 |
| ≥60 | 2,03 (1,24-3,35) | <0,01 | 2,02 (1,23-3,34) | <0,01 |
| immunkompromittiert¹ | 2,00 (1,26-3,19) | <0,01 | 2,01 (1,26-3,21) | <0,01 |
| ARDS-Ätiologie | | | | |
| Pneumonie | Referenz | | Referenz | |
| Aspiration | 2,29 (1,12-4,77) | 0,023 | 2,29 (1,12-4,79) | 0,023 |
| Trauma/Verbrennung | 1,55 (0,41-5,59) | 0,49 | 1,57 (0,42-5,65) | 0,48 |
| andere akute respiratorische Diagnose | 2,82 (1,38-5,92) | <0,01 | 2,83 (1,38-5,95) | <0,01 |
| nicht-respiratorische oder chronisch respiratorische Diagnose | 3,58 (1,79-7,38) | <0,01 | 3,58 (1,79-7,39) | <0,01 |
| septischer Schock vor ECMO | 1,75 (1,13-2,75) | 0,012 | 1,76 (1,13-2,76) | 0,011 |
| ZNS-Dysfunktion vor ECMO² | exkludiert | | exkludiert | |
| Kreislaufstillstand vor ECMO[#] | exkludiert | | exkludiert | |
| iNO bei ECMO-Initiierung[#] | exkludiert | | exkludiert | |
| Dauer der maschinellen Beatmung vor ECMO | | | | |
| <48 Stunden | Referenz | | Referenz | |
| 48 Stunden bis 7 Tage | 0,89 (0,53-1,49) | 0,67 | 0,91 (0,54-1,52) | 0,72 |
| >7 Tage | 2,48 (1,43-4,38) | <0,01 | 2,47 (1,42-4,37) | <0,01 |
| P_{Peak} bei ECMO-Initiierung ≥42 cmH₂O[#] | exkludiert | | exkludiert | |
| PaCO₂ bei ECMO-Initiierung ≥75 mmHg[#] | exkludiert | | exkludiert | |

Darstellung zweier multivariabler Modelle (ICB allgemein sowie frühe/späte ICB) nach Korrektur für septischen Schock bei ECMO-Beginn und die Parameter des RESP-Scores.

Abkürzungen: ICB intrakranielle Blutung, OR odds ratio, 95%-CI 95%Konfidenzintervall, ARDS acute respiratory distress syndrome, ECMO extrakorporale Membranoxygenierung, iNO inhalatives Stickstoffmonoxid, P_{Peak} inspiratorischer Spitzendruck, PaCO₂ arterieller Kohlenstoffdioxidpartialdruck.

*Multivariable logistische Regressionsanalyse mit Rückwärtselektion basierend auf dem Akaike-Informationskriterium (68).

[#]Variable wurde aufgrund der Rückwärtselektion gemäß des Akaike-Informationskriteriums (68) exkludiert.

¹in Analogie zum RESP-Score (45) positiv bei maligner Erkrankung, Z.n. Organtransplantation, HIV-Infektion und/oder Leberzirrhose.

²ZNS-Dysfunktion vor ECMO-Beginn wurde definiert als ischämischer oder hämorrhagischer Schlaganfall sowie Krampfanfall.

Tabelle adaptiert nach (73).

3.4.2 Überlebenszeit auf der Intensivstation

Neben der 60-Tage-Mortalität (s. 3.4.1) zeigte sich auch in der Überlebenszeit auf der Intensivstation ein signifikanter Unterschied zwischen ICB- und Kontrollgruppe. Patienten mit ICB verstarben während des intensivstationären Aufenthaltes signifikant früher und häufiger (s. Abbildung 12). So betrug die mediane Überlebenszeit in der ICB-Gruppe 28 Tage und in der Kontrollgruppe 39 Tage. Die Hazard Ratio lag bei 1,59 (95%-CI 1,05-2,43). Im Log-Rank-Test ergab sich ein p-Wert von 0,03.

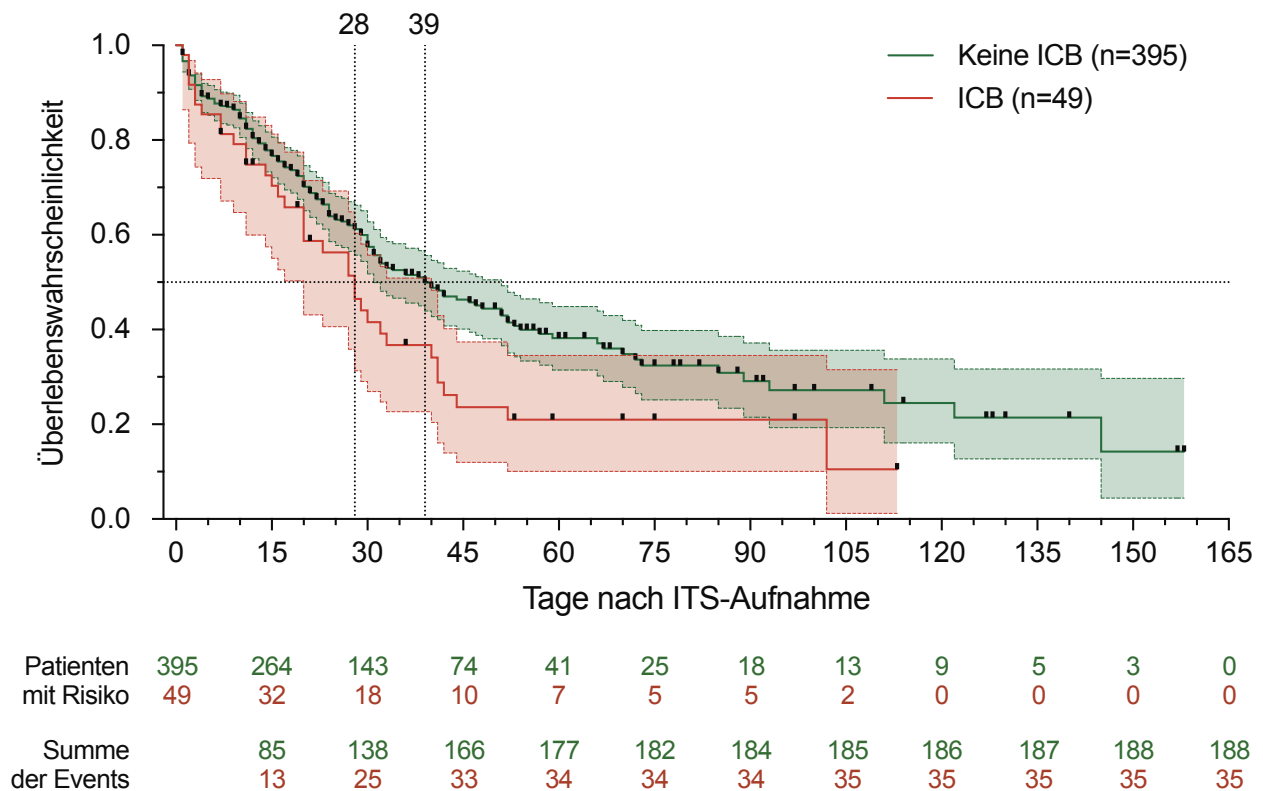


Abbildung 12: Überlebenswahrscheinlichkeit der Patienten der ICB- und Kontrollgruppe auf ITS.

Darstellung als Kaplan-Meier-Kurve mit 95%-Konfidenzintervall (gefärbter Bereich). Die schwarzen Markierungen entlang der Kurven markieren Zensurzeitpunkte, an denen Patienten die Intensivstation lebend verlassen haben. Die senkrechten gestrichelten Linien markieren die mediane Überlebenszeit auf Intensivstation. Zusätzlich Angabe der *Patienten mit Risiko* sowie der *Summe der Events* entsprechend der 15-Tagesskalierung der X-Achse.

Log-Rank-Test, $p=0,03$.

Abkürzungen: ICB intrakranielle Blutung, ITS Intensivstation.

3.5 Risikofaktoren

3.5.1 Multivariable logistische Regression

Zur Bestimmung unabhängiger Risikofaktoren für intrakranielle Blutungen während VV-ECMO wurden die in der univariablen Analyse signifikant divergierenden Parameter, wie in 2.5 beschrieben, einem von zwei Modellen für eine multivariable logistische Regression zugeteilt. Modell 1 untersuchte dabei die relevanten Parameter für frühe intrakranielle Blutungen, während mit Modell 2 die Analyse der späten intrakraniellen Blutung durchgeführt wurde.

Im Rahmen der Rückwärtsselektion basierend auf dem Akaike-Informationskriterium wurden einige Parameter aus der multivariablen logistischen Regression ausgeschlossen (für Details s. Tabelle 5). Zudem wurde aufgrund einer starken Korrelation zwischen inspiratorischem Spitzendruck (P_{Peak}) und inspiratorischem Plateaudruck ($P_{Plateau}$) nur der P_{Peak} in Modell 1 aufgenommen ($\rho=0,85$ bei ECMO-Initiierung und $\rho=0,93$ an Tag 0-7). Zusätzlich wurde die Thrombozytenzahl bei ECMO-Beginn aus Modell 1 exkludiert, da diese aufgrund ähnlicher Spezifität und Sensitivität wie die Thrombozytenzahl an Tag 0-7 zu keiner Veränderung der Rückwärtsselektion führte.

Tabelle 5: Uni- und multivariable Analysen der Risikofaktoren für das Auftreten einer frühen bzw. späten ICB während VV-ECMO

| Modell und Variablen | univariables Modell OR (95%-CI) | p-Wert | multivariables Modell* OR (95%-CI) | p-Wert |
|---|------------------------------------|--------|---------------------------------------|--------|
| Modell 1: frühe ICB | | | | |
| vorherige Chemotherapie ¹ | 3,39 (1,34-7,84) | 0,005 | | |
| septischer Schock vor ECMO ¹ | 4,48 (1,72-15,30) | 0,005 | | |
| Nierenersatzverfahren ¹ | 2,56 (1,17-6,20) | 0,024 | | |
| pH bei ECMO-Initiierung (je 0,1) ¹ | 0,65 (0,49-0,87) | 0,003 | | |
| $\Delta PaCO_2$ bei ECMO-Initiierung (je 10mmHg) | 1,15 (1,01-1,33) | 0,031 | 1,22 (1,05-1,44) | 0,010 |
| P_{Peak} bei ECMO-Initiierung (je cmH_2O) ^{1,2} | 1,06 (1,02-1,10) | <0,001 | | |
| PEEP bei ECMO-Initiierung (je cmH_2O) ¹ | 1,06 (1,02-1,12) | 0,004 | | |
| Thrombozytenzahl bei ECMO-Initiierung (je 10/nl) ³ | 0,82 (0,74-0,90) | <0,001 | | |
| P_{Peak} Tag 0-7 (je cmH_2O) ¹ | 1,16 (1,08-1,24) | <0,001 | | |
| PEEP Tag 0-7 (je cmH_2O) | 1,23 (1,12-1,36) | <0,001 | 1,28 (1,11-1,52) | 0,001 |
| Thrombozytenzahl Tag 0-7 (je 10/nl) | 0,78 (0,68-0,87) | <0,001 | 0,83 (0,71-0,94) | 0,012 |
| Quick-Wert Tag 0-7 (je 10%) ¹ | 0,79 (0,64-0,98) | 0,033 | | |
| Modell 2: späte ICB[#] | | | | |
| P_{Peak} Tag 8-32 (je cmH_2O) ¹ | 1,06 (1,02-1,10) | <0,001 | | |
| PEEP Tag 8-32 (je cmH_2O) | 1,21 (1,07-1,38) | 0,001 | 1,15 (1,01-1,32) | 0,033 |
| Thrombozytenzahl Tag 8-32 (je 10/nl) | 0,87 (0,77-0,95) | 0,011 | 0,89 (0,79-0,98) | 0,045 |

Modell 1 zeigt die Berechnung unabhängiger Risikofaktoren für das Auftreten einer frühen ICB. Modell 2 zeigt die Berechnung unabhängiger Risikofaktoren für das Auftreten einer späten ICB.

Abkürzungen: ICB intrakranielle Blutung, OR odds ratio, 95%-CI 95%Konfidenzintervall, VV-ECMO venovenöse extrakorporale Membranoxygenierung, $PaCO_2$ arterieller Kohlenstoffdioxidpartialdruck, P_{Peak} inspiratorischer Spitzendruck, PEEP positiver endexpiratorischer Druck, $P_{Plateau}$ inspiratorischer Plateaudruck.

*Multivariable logistische Regression mit Rückwärtsselektion basierend auf dem Akaike-Informationskriterium (68).

[#]Auftreten der letzten intrakraniellen Blutung in der Studienpopulation an Tag 32 der VV-ECMO-Therapie.

¹Gemäß dem Akaike-Informationskriterium wurde der Parameter aus dem jeweiligen Modell entfernt (68).

²Wegen der starken Korrelation zwischen P_{Peak} und $P_{Plateau}$ wurde in der Analyse nur P_{Peak} berücksichtigt.

³Thrombozytenzahl bei ECMO-Initiierung zeigt ähnliche Ergebnisse (korrigierte OR 0,86 [0,76-0,95], $p=0,003$) wie die Thrombozytenzahl an Tag 0-7 und führte zu keinen Veränderungen bei der durchgeführten Rückwärtsselektion. Zur Übersichtlichkeit wurden daher nur die Thrombozyten Tag 0-7 in die Analyse mit aufgenommen.

Tabelle adaptiert nach (73).

Auf Basis der multivariablen logistischen Regression ließen sich drei unabhängige Risikofaktoren für frühe intrakranielle Blutungen identifizieren: deutliches Absinken des $PaCO_2$ durch ECMO-Initiierung, hoher PEEP sowie niedrige Thrombozytenzahl (inklusive der Thrombozytenzahl am Tag der ECMO-Initiierung) während der ersten 7 Tage an ECMO (s. Abbildung 13). Für das Auftreten von späten intrakraniellen Blutungen konnten eine niedrige

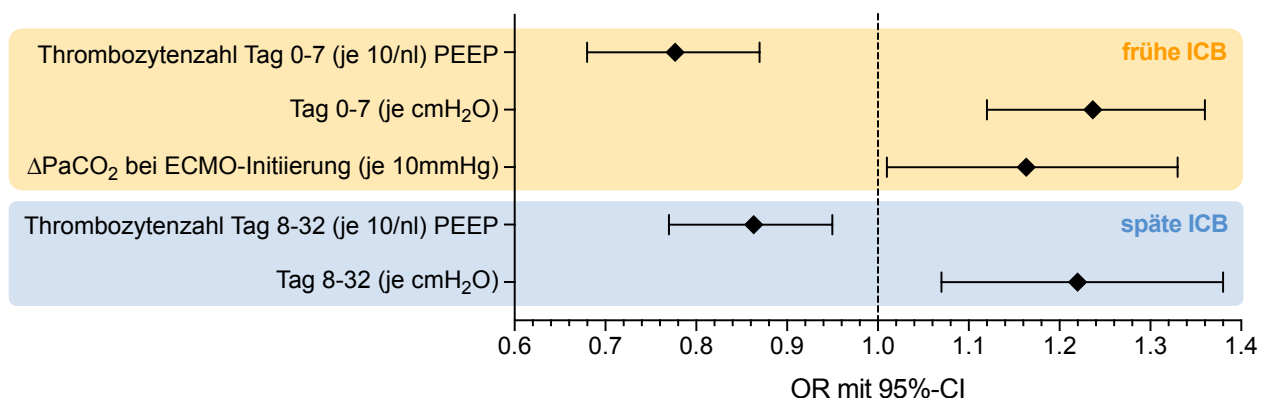


Abbildung 13: Unabhängige Risikofaktoren für frühe und späte ICB.

Darstellung der OR als Forest-Plot mit Angabe des 95%-Konfidenzintervalls gemäß der multivariablen logistischen Regressionsanalyse mit Rückwärtsselektion basierend auf dem Akaike-Informationskriterium (68).

Abkürzungen: ICB intrakranielle Blutung, OR odds ratio, 95%-CI 95%-Konfidenzintervall, ECMO extrakorporale Membranoxygenierung, $\Delta PaCO_2$ Differenz des arteriellen Kohlenstoffdioxidpartialdrucks, PEEP positiver endexpiratorischer Druck.

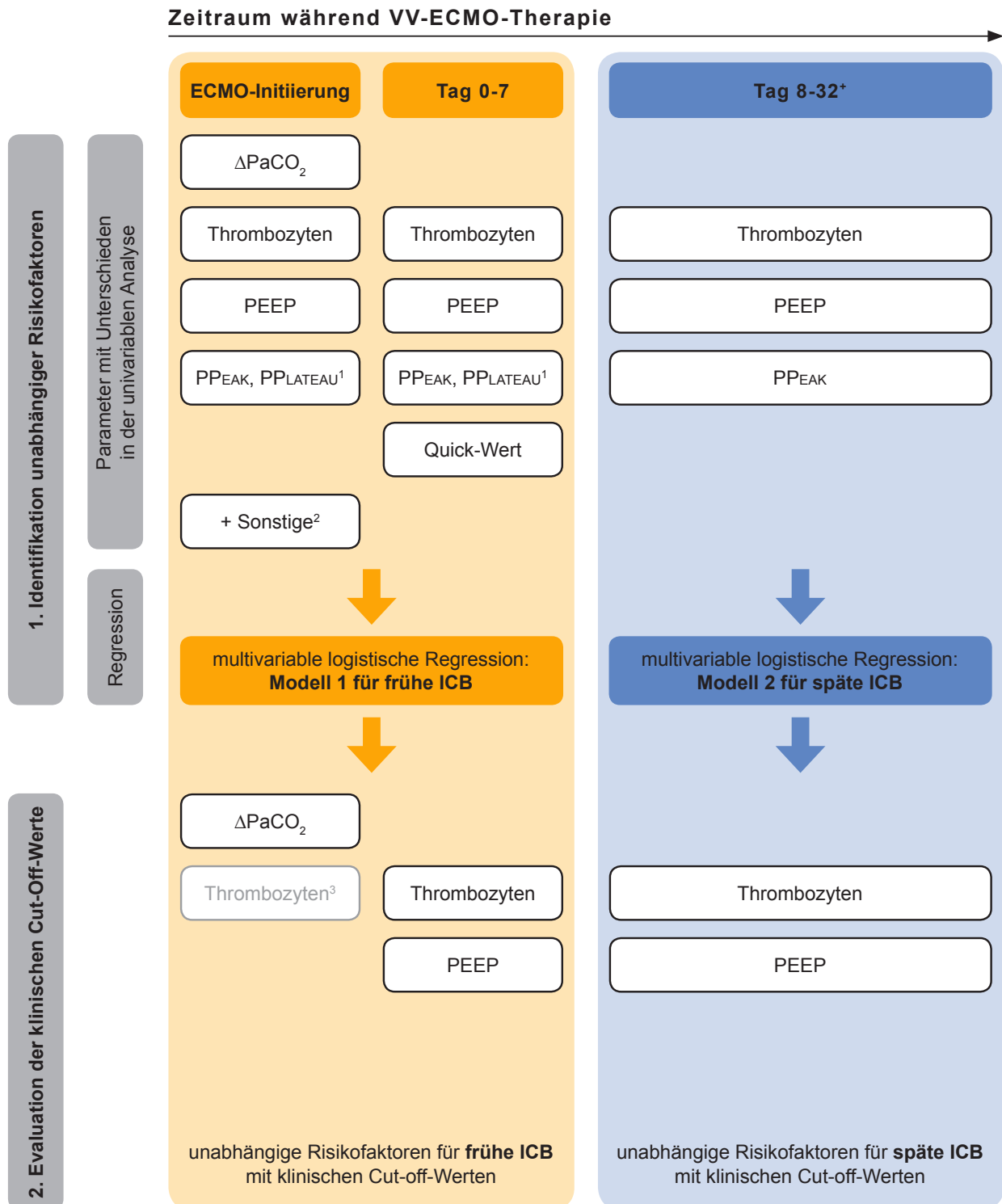


Abbildung 14: Schematischer Prozessablauf der Identifikation und Evaluation von Risikofaktoren für frühe und späte ICB sowie der Bildung klinisch relevanter Cut-off-Werte.

Abkürzungen: ECMO extrakorporale Membranoxygenierung, ΔPaCO_2 Differenz des arteriellen Kohlenstoffdioxidpartialdrucks, PEEP positiver endexpiratorischer Druck, P_{Peak} inspiratorischer Spitzendruck, P_{Plateau} inspiratorischer Plateaudruck, ICB intrakranielle Blutung.

⁺Auftreten der letzten intrakraniellen Blutung in der Studienpopulation an Tag 32 der VV-ECMO-Therapie.

¹Aufgründung der starken Korrelation zwischen P_{Peak} und P_{Plateau} wurde in der Analyse nur P_{Peak} berücksichtigt.

²vorherige Chemotherapie, septischer Schock vor ECMO, Nierenersatzverfahren, pH bei ECMO-Initiierung.

³Die Thrombozytenzahl bei ECMO-Initiierung zeigt eine ähnliche Spezifität und Sensitivität wie die Thrombozytenzahl an Tag 0-7. Zur Übersichtlichkeit wurden daher nur die Thrombozyten an Tag 0-7 in die Analyse aufgenommen.

Abbildung adaptiert nach (73).

Thrombozytenzahl sowie ein hoher PEEP nach den ersten 7 Tagen der ECMO-Therapie als unabhängige Risikofaktoren identifiziert werden. Bei der Prüfung der internen Validität zeigte sich eine gute Differenzierung für das Modell 1, frühe ICB ($c=0,83$ [95%-CI 0,74-0,90]), und eine moderate Differenzierung für das Modell 2, späte ICB ($c=0,79$ [95%-CI 0,72–0,85]). Eine schematische Übersicht zur Identifikation der unabhängigen Risikofaktoren und dem weiteren statistischen Vorgehen findet sich in Abbildung 14.

3.5.2 Cut-off-Werte der unabhängigen Risikofaktoren

Zur Determinierung klinisch relevanter Cut-off-Werte der gefundenen unabhängigen Risikofaktoren wurde der in 2.5 beschriebene *gray zone approach* genutzt. Als 90%-Sensitivitätsgrenzwert und damit präventiv für das Auftreten früher intrakranieller Blutungen ergaben sich dabei eine minimale Thrombozytenzahl $>100/\text{nl}$ (Sensitivität 90,9 % [95%-CI 82-99]) sowie ein durchschnittlicher PEEP ≤ 14 cmH_2O in den ersten 7 Tage der VV-ECMO-Therapie (Sensitivität 93,9 % [95%-CI 85-99]). Im Gegensatz dazu hatten Patienten mit einer Thrombozytenzahl $\leq 27/\text{nl}$ (Spezifität 92 % [95%-CI 89-94]) und einem PEEP ≥ 20 cmH_2O (Spezifität 93 % [95%-CI 90-96]) ein sehr hohes Risiko für das Auftreten einer frühen ICB im Therapieverlauf.

Bei einer weiteren Sensitivitätsanalyse der berechneten Grauzone (*gray zone*) zwischen 27 und 100 Thrombozyten pro Nanoliter unter klinisch-praktischem Gesichtspunkt, stellte sich eine Thrombozytenzahl $>56/\text{nl}$ (Sensitivität 75,7 % [95%-CI 61-91]) ebenfalls als präventiv für die meisten Patienten dar. Betrachtet man diesbezüglich die korrigierte OR, ergaben sich für eine Thrombozytenzahl $<56/\text{nl}$ ein 6,4-faches und für eine Thrombozytenzahl $<27/\text{nl}$ ein 7,4-faches Risiko für das Auftreten einer frühen intrakraniellen Blutung im Vergleich zu Patienten mit einer Thrombozytenzahl $>100/\text{nl}$.

Da im Falle des Risikofaktors ΔPaCO_2 bei ECMO-Initiierung ein rechnerischer 90%-Sensitivitätsgrenzwert von 1mmHg als klinisch nicht relevant zu bewerten war, wurde zur Bestimmung eines Cut-off-Wertes bei diesem Risikofaktor der Youden-Index angewendet. Demnach stellte ein Absinken des PaCO_2 um mehr als 24 mmHg den besten Grenzwert dar (Sensitivität 66 % [95%-CI 48-81], Spezifität 67 % [95%-CI 61-75]) und ging mit einem mehr als 4-fach höheren Risiko (korrigierte OR⁷ 4,47 [95%-CI 1,7-12,7], $p=0,003$) für das Auftreten einer frühen intrakraniellen Blutung einher (s. Abbildung 15A).

Mit einem niedrigen Risiko für eine späte ICB gingen eine minimale Thrombozytenzahl $>105/\text{nl}$ (Sensitivität 93,7 % [95%-CI 81-99]) und ein durchschnittlicher PEEP ≤ 14 cmH_2O im Zeitraum nach den ersten 7 Tagen der VV-ECMO-Therapie einher (Sensitivität 93,7 % [82-99]).

⁷ Berechnung der OR, nachdem die Studienpopulation anhand der Cut-off-Werte reorganisiert wurde. OR korrigiert für alle unabhängigen Risikofaktoren.

Demgegenüber standen als 90%-Spezifitätsgrenzwerte eine minimale Thrombozytenzahl $\leq 43/\text{nl}$ (Spezifität 90,1 % [95%-CI 87-93]) und ein durchschnittlicher PEEP $\geq 18 \text{ cmH}_2\text{O}$ (Spezifität 92,3 % [95%-CI 89-95]), welche mit einem sehr hohen Risiko für eine späte ICB assoziiert waren (s. Abbildung 15B). Als korrigierte OR ergab sich bereits bei einer Thrombozytenzahl $<105/\text{nl}$ ein mehr als 6-fach erhöhtes Risiko für eine späte ICB, sodass auch die Grauzone zwischen den errechneten Cut-off-Werten von 43 und 105 Thrombozyten pro Nanoliter als *high risk zone* zu bewerten war.

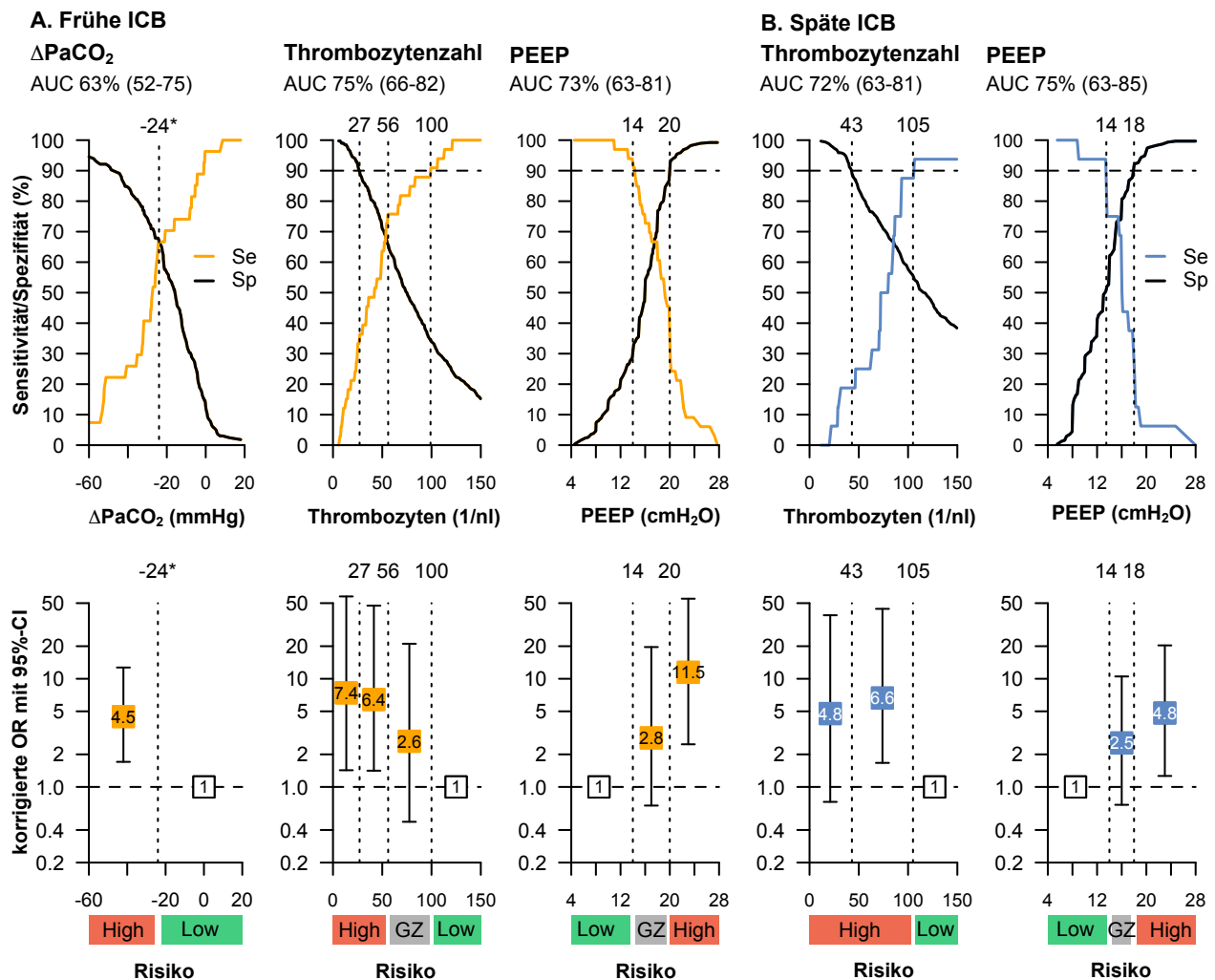


Abbildung 15: Sensitivität-Spezifität-Analyse mittels gray zone approach (70) zur Bestimmung klinisch relevanter Cut-off-Werte der unabhängigen Risikofaktoren für frühe und späte ICB.

Abgebildet sind A) unabhängige Risikofaktoren für frühe ICB (ΔPaCO_2 in mmHg, Thrombozyten pro Nanoliter, PEEP in cmH_2O) und B) unabhängige Risikofaktoren für späte ICB (Thrombozyten pro Nanoliter, PEEP in cmH_2O), jeweils mit Sensitivität und Spezifität in Prozent und AUC in Prozent mit 95%-Konfidenzintervall in Klammern. Angabe der relevanten 90%-Sensitivitäts- und 90%-Spezifitätsgrenzwerte bzw. relevanter Cut-off-Werte anhand der senkrechten gestrichelten Linien. Zusätzlich Angabe der korrespondierenden korrigierten OR mit 95%-Konfidenzintervall. Die OR wurden für das Vorliegen eines septischen Schocks sowie die Variablen des RESP-Scores (45) korrigiert.

Abkürzungen: ICB intrakranielle Blutung, ΔPaCO_2 Differenz des arteriellen Kohlenstoffdioxidpartialdrucks, PEEP positiver endexpiratorischer Druck, AUC area under the curve, OR odds ratio, GZ Grauzone.

* Bestimmung des Cut-off-Wertes mittels Youden-Index, da ein rechnerischer 90%-Sensitivitätsgrenzwert von 1mmHg als klinisch nicht relevant zu bewerten war.

Abbildung adaptiert nach (73).

4 Diskussion

4.1 Ergebniszusammenfassung

In der vorliegenden Arbeit wurden – anhand einer retrospektiven Analyse – die Risikofaktoren, der zeitliche Verlauf sowie das Outcome intrakranieller Blutungen während VV-ECMO bei Patienten mit ARDS untersucht. Neben einer signifikant höheren 60-Tage-Mortalität bei Patienten mit ICB, konnten dabei als klinisch relevante Risikofaktoren eine niedrige Thrombozytenzahl, ein hoher PEEP sowie ein deutliches Absinken des PaCO₂ im Rahmen des ECMO-Anschlusses identifiziert werden.

Die untersuchten Vergleichsgruppen zeigten hinsichtlich der demographischen und biometrischen Parameter sowie in Bezug auf die vorliegende Krankheitsschwere keine signifikanten Unterschiede, was für eine adäquate Homogenität und Vergleichbarkeit der Studienpopulation spricht. Hinsichtlich der vorliegenden Komorbiditäten fielen eine signifikant höhere Prävalenz eines septischen Schocks bei Patienten mit ICB sowie der häufigere Einsatz eines Nierenersatzverfahrens bei Patienten mit früher ICB gegenüber den Patienten mit später ICB auf.

Das therapeutische Handling der Patienten erfolgte entsprechend den Empfehlungen der aktuellen S3-Leitlinie (74), was sich u.a. am Einsatz des lungenprotektiven Tidalvolumens zeigt. Auch der Umstand, dass bei einem Großteil der Patienten ein schweres ARDS nach Berlin Definition vorlag, spricht für eine leitliniengerechte Indikationsstellung zur VV-ECMO als extrakorporalem Rescue-Verfahren.

Die Prävalenz einer ICB während VV-ECMO lag in der durchgeführten Studie bei 11 %, wobei ein Drittel der Blutungen innerhalb von 24h nach ECMO-Anschluss und insgesamt zwei Drittel als frühe Blutungen innerhalb der ersten 7 Tage auftraten. Für die Patienten mit ICB ergab sich, korrigiert für die Parameter des RESP-Scores und das Vorliegen eines septischen Schocks, bei Betrachtung des primären Studienendpunktes eine 3-fach höhere 60-Tage-Mortalität. Dies unterstreicht die Relevanz der Prädiktion und Prävention einer ICB bei extrakorporalen Therapieverfahren.

Mit Hilfe einer multivariablen logistischen Regressionsanalyse konnten drei unabhängige Risikofaktoren mit Assoziation zum Auftreten einer ICB in der untersuchten Studienpopulation eruiert werden: **hoher PEEP**, **niedrige Thrombozytenzahl** und **stärkeres Absinken des PaCO₂** im Rahmen der Initiierung der VV-ECMO. Während das Absinken des PaCO₂ bei ECMO-Anschluss nur mit dem Auftreten einer frühen ICB korrelierte, stellten ein hoher PEEP und eine niedrige Thrombozytenzahl (während Tag 0-7 bzw. Tag 8-32 der VV-ECMO-Therapie) unabhängige Risikofaktoren sowohl für eine frühe als auch für eine späte ICB dar. Dabei zeigte sich zudem, dass die Ausprägung des PEEP und der Thrombozytenzahl nicht nur zum Zeitpunkt

des ECMO-Anschlusses, sondern über den gesamten Verlauf der VV-ECMO-Therapie relevant war. Diesbezüglich ist der Transfusionsschwellenwert gemäß der ELSO-Richtlinien von 80 Thrombozyten pro Nanoliter – anhand der vorliegenden Ergebnisse – hinsichtlich des intrakraniellen Blutungsrisikos als zu restriktiv einzuschätzen (75). Dies gilt insbesondere, da ein Großteil der weltweiten ECMO-Zentren offenbar noch niedrigere Thrombozytenwerte bei ihren Patienten tolerieren (76).

Zur Prävention einer ICB unter VV-ECMO-Therapie konnten als Anhaltspunkt für die klinische Behandlung von ARDS-Patienten – mit allen Einschränkungen aufgrund des retrospektiven Studiendesigns – folgende Cut-off-Werte der unabhängigen Risikofaktoren ermittelt werden:

- **Absinken des PaCO₂ um weniger als 24 mmHg** im Rahmen der VV-ECMO-Initiierung
- **Thrombozytenzahl >100/nl** innerhalb der ersten 7 Tage der VV-ECMO-Therapie
- **Thrombozytenzahl >105/nl** nach den ersten 7 Tage der VV-ECMO-Therapie
- **PEEP ≤14 cmH₂O** im Gesamtverlauf der VV-ECMO-Therapie

4.2 Studienlage

4.2.1 Mortalität, Inzidenz und Blutungseigenschaften

Bislang sind international nur wenige Studien durchgeführt worden, die Risikofaktoren für intrakranielle Blutungen während ECMO-Therapie untersuchen. Insbesondere für die Anwendung der VV-ECMO bei respiratorischer Indikation existiert für die Fragestellung nur wenig wissenschaftliche Evidenz.

Laut den bisher publizierten Studien liegt die Prävalenz für eine ICB während VV-ECMO bei 3 % bis 16 % (69, 77-80), wonach die Prävalenz von 11 % in der vorliegenden Studie als durchaus vergleichbar einzuschätzen ist. Auch bezüglich des Blutungszeitpunktes und der Blutungstypen lassen sich durch die Daten der vorliegenden Untersuchung die Ergebnisse bisheriger Studien zumindest teilweise bestätigen. So liegen bei Arachchillage et al. (71 % der intrakraniellen Blutungen) und Luyt et al. (90 % der intrakraniellen Blutungen) ebenfalls zum größten Teil intraparenchymale Blutungen vor (69, 80). Während sich bei Luyt et al. zudem der mediane Blutungszeitpunkt ebenfalls innerhalb der ersten Woche nach ECMO-Anschluss wiederfindet, tritt diese Komplikation in der Arbeit von Arachchillage et al. im Median erst nach 9 Tagen VV-ECMO-Therapie auf.

Hinsichtlich der Mortalität können die bisherigen Studien in zwei Gruppen unterschieden werden. Während einige Studien in Kongruenz zur vorliegenden Untersuchung eine Mortalität von 70 % bis 80 % aufwiesen (69, 78), zeigte sich bei Arachchillage et al. sowie Lockie et al. eine Mortalität von nur 29 % bis 32 % (79, 80). Diese höheren Überlebensraten von Patienten mit intrakraniellen Blutungsereignissen sind möglicherweise durch Besonderheiten in der jeweiligen Studienpopulation sowie dem Studiendesign zu erklären. So verzichteten Arachchillage et al. in

ihrer Studie auf deskriptive Angaben (z.B. intensivmedizinische Scores, ARDS-Schweregrad) bezüglich der Krankheitsintensität und der Komorbiditäten der untersuchten Kohorten, sodass die niedrige Mortalität möglicherweise auf ein relativ gesundes Patientenkollektiv mit niedrigem ARDS- und ICB-Schweregrad zurückzuführen ist. Wiederum verglichen Lockie et al. in ihrer Studie initial eine ECMO-Kohorte mit einer Kohorte aus konventionell beatmeten Patienten, wobei anschließend eine Re-Gruppierung in ICB-Kohorte und Non-ICB-Kohorte vorgenommen wurde. Dadurch wurde die ICB-Kohorte zu 10,3 % aus konventionell beatmeten Patienten gebildet, welche keine ECMO-Therapie erhalten haben und somit zu einer Verzerrung der tatsächlichen Mortalität für ICB unter ECMO führen könnten.

4.2.2 Risikofaktoren für intrakranielle Blutungen

Die Mehrheit der bisher in Studien identifizierten Risikofaktoren mit Assoziation zu intrakraniellen Blutungen während VV-ECMO lässt sich drei Kategorien zuordnen (s. Tabelle 6), wobei deren Anwendbarkeit auf das untersuchte Patientenkollektiv und die Relevanz für die vorliegende Fragestellung im Folgenden diskutiert wird.

Tabelle 6: Risikofaktoren für das Auftreten einer ICB unter ECMO gemäß bisheriger Studien

| Kategorie | Risikofaktor | Studien |
|----------------------------|---|---|
| Gerinnungssystem | Thrombozytopenie | Arachchillage et al. (80) |
| | niedriges Fibrinogen | Lockie et al. (79) |
| Beatmung und Gasaustausch | längere Beatmung vor ECMO-Beginn | Lockie et al. (79) |
| | PaCO ₂ -Abfall >27 mmHg bei ECMO-Initiierung | Luyt et al. (69) |
| zusätzliches Organversagen | Nierenversagen bei ITS-Aufnahme, reduzierte Kreatinin-Clearance | Luyt et al. (69), Arachchillage et al. (80) |
| Sonstige | größeres Lumen bei Doppellumenkanülen | Mazzeffi et al. (77) |

Abkürzungen: ICB intrakranielle Blutung, ECMO extrakorporale Membranoxygenierung, PaCO₂ arterieller Kohlendioxidpartialdruck, ITS Intensivstation.

In ihrer retrospektiven Fall-Kontroll-Studie untersuchten Luyt et al. 135 Patienten mit respiratorischer Indikation für VV-ECMO und bildeten daraus eine ICB-Gruppe und eine Kontrollgruppe (69). Dabei stellten sich in einer multivariablen Analyse eine *absolute Reduktion des PaCO₂ um >27 mmHg im Rahmen der ECMO-Initiierung* sowie ein *Nierenversagen bei ITS-Aufnahme* als unabhängige Risikofaktoren für das Auftreten einer ICB dar. Bei Betrachtung des Patientenkollektivs sowie der Ein- und Ausschlusskriterien zeigt sich eine sehr gute methodische Vergleichbarkeit der Arbeit von Luyt et al. mit der hier vorliegenden Studie. Einschränkend ist jedoch anzumerken, dass die Autoren offenlassen, wie der Cut-off-Wert von 27mmHg zustande kam oder ob dieser arbiträr ausgewählt worden ist.

Ebenfalls in der Kategorie *Beatmung und Gasaustausch* einzuordnen, ist der von Lockie et al. in ihrer multivariablen Analyse gefundene, unabhängige Risikofaktor *Beatmungszeit vor ECMO-Anschluss* (79). In diesem Patientenkollektiv zeigte sich, dass eine längere

Beatmungsdauer vor ECMO-Anschluss mit einer erhöhten Rate an intrakraniellen Blutungen korreliert, was sich in der vorliegenden Untersuchung nur im univariablen Modell widerspiegelte. Dabei sollten jedoch die in 4.2.1 bereits genannten Limitationen der Studie von Lockie et al. durch Re-Gruppierung der Kohorten in ICB- und Non-ICB-Gruppe beachtet werden. Hinsichtlich des *PEEP-Niveaus* wiesen die Vergleichsgruppen im Gegensatz zu der vorliegenden Studienpopulation keine signifikanten Unterschiede auf.

Das bereits von Luyt et al. als Risikofaktor identifizierte *Nierenversagen* kann der Kategorie des *zusätzlichen Organversagens* zugeordnet werden und wird in der Studie von Arachchillage et al. in Form einer *reduzierten Kreatinin-Clearance* bestätigt (80). Mit Ausnahme des Patientenalters (Einschluss bereits ab 16 Jahren) verwendeten die Autoren annähernd die gleichen Ein- und Ausschlusskriterien wie in der vorliegenden Arbeit. Allerdings differenzierten sie in ihrer Studie zwischen *ICB bei ECMO-Beginn* und *ICB während ECMO-Therapie*, ohne darzulegen, in welchem Zeitraum die Blutung nach ECMO-Beginn auftrat. In der Studie von Lockie et al. zeigte sich bezüglich des *Nierenversagens* zumindest eine Tendenz zu einem erhöhten Risiko für intrakranielle Blutungen (79), welche sich jedoch in einer multivariablen Analyse nicht wiederfand.

In Konkordanz zur vorliegenden Arbeit bestätigten Arachchillage et al. die *Thrombozytopenie bei ECMO-Anschluss* als unabhängigen Risikofaktor. Hinweise auf diesen Risikofaktor gab es ebenfalls zumindest in der univariablen Analyse von Lockie et al. sowie in einigen weiteren Studien, welche jedoch keine klare Differenzierung zwischen Patienten mit VV-ECMO und VA-ECMO vorgenommen haben (79, 81, 82). Als weiteren Prädiktor aus der Kategorie *Gerinnungssystem* nennen Lockie et al. *niedrige Fibrinogenlevel bei Aufnahme* des Patienten (79), wobei sich dies im Patientenkollektiv der vorliegenden Studie nicht bestätigte. Dies könnte unter anderem an einer geringeren Krankheitsschwere im Vergleich zur hier durchgeführten Studie sowie am oben genannten Umstand der Re-Gruppierung der Patienten liegen.

4.3 Hypothesen zur Pathophysiologie der unabhängigen Risikofaktoren

Während ein Zusammenhang zwischen dem Auftreten intrakranieller Blutungen und einer niedrigen Thrombozytenzahl aufgrund ihrer Rolle in der primären Hämostase naheliegend ist, gestaltet sich die pathophysiologische Einordnung der beiden anderen unabhängigen Risikofaktoren *hoher PEEP* und *deutliches Absinken des PaCO₂* bei ECMO-Anschluss weniger offensichtlich.

Im Allgemeinen führt die Applikation eines PEEP im Rahmen der maschinellen Beatmung zu einem Anstieg des intrathorakalen Drucks mit konsekutiver Reduktion des venösen Rückflusses. Bei Patienten ohne akute Lungenerkrankung hat ein erhöhter PEEP jedoch keinen Einfluss auf ICP oder CPP (83, 84). Im Falle von ARDS-Patienten zeigt sich die aktuelle Studienlage uneins. So konnten Boone et al. für eine PEEP-Steigerung einen signifikanten, aber klinisch nicht

relevanten Effekt auf ICP und CPP nachweisen (85), während Schramm et al. keine Veränderung des zerebralen Blutflusses feststellen konnten (86). Pathophysiologisch wäre für Patienten mit ARDS demnach denkbar, dass durch den erhöhten PEEP der venöse Rückstrom von intrakraniell nach extrakraniell gestört ist und somit eine Stauung mit intravasalem Druckanstieg resultiert. Kommen nun zusätzlich Endothelschäden zum Beispiel im Rahmen der Zytokin-vermittelten Inflammation beim ARDS hinzu, macht dies eine Gefäßruptur mit konsekutiver intrakranieller Blutung wahrscheinlicher.

Kohlenstoffdioxid hat durch seinen Einfluss auf die Vasomotorik einen relevanten Anteil an der Regulation des zerebralen Blutflusses, wobei eine Hyperkapnie zur Steigerung und eine Hypokapnie zur Reduktion ebendieses führt (87, 88). Die plötzliche Veränderung des PaCO₂ von hyper- zu hypokapnisch im Rahmen des ECMO-Beginns führt demnach zumindest initial zu einer deutlichen Reduktion des zerebralen Blutflusses und damit auch des zerebralen Sauerstoffangebots. Wie Muellenbach et al. zeigen konnten, sinkt die zerebrale Sauerstoffsättigung nach Initiierung der VV-ECMO um bis zu 22 % (89). Dabei korreliert das Absinken der zerebralen Sauerstoffsättigung mit dem Ausmaß der PaCO₂-Reduktion (90). Zusätzlich steigert die arterielle Hypokapnie u.a. aufgrund der Zunahme der neuronalen Erregbarkeit den zerebralen Sauerstoffbedarf (91), wodurch sich das regionale Mismatch zwischen zerebralem Sauerstoffangebot und zerebralem Sauerstoffbedarf unter Umständen aggraviert. Infolgedessen ist es denkbar, dass es durch eine reaktive zerebrale Hyperämie zu Reperfusionsschäden in zuvor hypoxischen Arealen kommt (92), was schlussendlich zur intrakraniellen Blutung als Komplikation führen kann.

Insgesamt scheint die von Cavayas et al. gestellte Hypothese der Kombination aus einer Störung der Blut-Hirn-Schranke und einer beeinträchtigten Hämostase als Ursache der intrakraniellen Blutung auch auf Basis der in der vorliegenden Studie gefundenen unabhängigen Risikofaktoren möglich und wird durch die neu gewonnenen Ergebnisse gefestigt (93).

4.4 Limitationen

4.4.1 Biasrisiko

Mit dem Bewusstsein, dass retrospektive Fall-Kontroll-Studien im Allgemeinen ein erhöhtes Risiko für systematische Fehler (Bias) innehaben, wurde bei der Planung der vorliegenden Studie bereits darauf geachtet, das Biasrisiko möglichst gering zu halten. Beispielsweise wurde das Risiko für Selektionsbias durch die Prüfung der Studienpopulation hinsichtlich der Ein- und Ausschlusskriterien durch zwei unabhängige Personen (aus intensivmedizinischer sowie neuroradiologischer Sicht) minimiert. Zudem zeigten die Patienten der ICB-Gruppe hinsichtlich gängiger biometrischer, demographischer sowie ARDS-spezifischer Parameter keine signifikanten Unterschiede zur Kontrollgruppe ohne Blutungsereignis, sodass auf ein Matching zur Erstellung der Kontrollgruppe verzichtet werden konnte. Aufgrund der fehlenden Verblindung

bei der Datenerhebung kann – trotz größtmöglicher Sorgfalt – jedoch ein Informationsbias nicht ausgeschlossen werden.

Anders als es häufig bei retrospektiven Studien der Fall ist, bestand in der vorliegenden Untersuchung kein Risiko für einen Recall-Bias, da die Datenerhebung verlustfrei aus der digitalen Patientenakte erfolgte. Infolgedessen lagen jedoch nicht von allen Patienten die Werte und Ausprägungen für jeden analysierten Parameter vor, wenn dieser während des intensivstationären Aufenthaltes nicht erhoben wurde, was ein häufiges Problem der retrospektiven Datenerhebung darstellt. Aufgrund dessen basierten die Ergebnisse zum Gasaustausch in der vorliegenden Studie beispielsweise lediglich auf den Werten von 205 der 444 Patienten.

Bei der Bewertung der Studienergebnisse sollte zudem ein potentieller Einfluss unbekannter Confounder auf die intrakranielle Blutungswahrscheinlichkeit bedacht werden. Zwar wurde in der statistischen Analyse für die höhere Prävalenz eines septischen Schocks in der ICB-Gruppe und die Parameter des RESP-Scores korrigiert, dennoch ist ein Einfluss auf das Studienergebnis nicht sicher auszuschließen.

4.4.2 Studiendesign und Patientenhandling

Neben möglichen systematischen Fehlern liegen die Limitationen der vorliegenden Arbeit auch im retrospektiven Studiendesign, welches *per se* einen relativ geringen Evidenzgrad hat. Im Gegensatz zu prospektiven Kohortenstudien oder randomisierten kontrollierten Studien, erfolgte die Behandlung der eingeschlossenen Patienten nicht gemäß eines Studienprotokolls, sondern entsprechend der zurzeit des jeweiligen intensivstationären Aufenthaltes aktuellen SOPs der Klinik. Bei Betrachtung der Ziel-aPTT über den gesamten Studienzeitraum zeigte sich diesbezüglich, dass sich das Management der Antikoagulation im Rahmen der VV-ECMO nicht grundlegend verändert hat (vgl. Abbildung 9). Auch das Auftreten der intrakraniellen Blutungsereignisse verteilte sich gleichmäßig über den Untersuchungszeitraum, was für vergleichbare Behandlungsstandards spricht und die Wahrscheinlichkeit unbekannter Confounder reduziert (vgl. Abbildung 4). Zudem erfolgte, wie in 1.2.1 beschrieben, 2006/2007 eine Konversion hin zu ECMO-Geräten mit Zentrifugalpumpen, sodass alle eingeschlossenen Patienten von dieser Modernisierung profitiert haben. Abschließend kann dennoch nicht sicher ausgeschlossen werden, dass sich einzelne Diagnostik- oder Therapiestandards im elfjährigen Untersuchungszeitraum verändert haben und somit Einfluss auf die primären und sekundären Endpunkte der vorliegenden Studie haben. Des Weiteren könnten divergierende SOPs sowie die Nutzung von ECMO-Geräten anderer Hersteller die Vergleichbarkeit der Studienergebnisse mit anderen ECMO-Zentren und die Übertragbarkeit auf deren Patientenkollektiv einschränken.

Als Limitation der Studie im Bereich des Patientenhandlings ist beispielsweise der Verzicht auf eine routinemäßige follow-up cCT im Therapieverlauf zu nennen, welche aus ökonomischen und

strahlenschutztechnischen Gründen nicht zu rechtfertigen war. Wie in 3.2.2 beschrieben erhielten zwar 73,4 % der Patienten in der Kontrollgruppe nach adäquater Indikationsstellung eine follow-up cCT, dennoch ist für den übrigen Anteil das eventuelle Vorliegen einer klinisch nicht detektierbaren, intrakraniellen Blutung nicht sicher auszuschließen.

Abschließend ist anzumerken, dass mittels Regressionsanalyse keine kausalen Zusammenhänge nachweisbar sind. Zur Verifizierung der gefundenen Risikofaktoren und zur externen Validierung der errechneten Cut-off-Werte sind demnach weitere, prospektive Studien notwendig.

4.5 Schlussfolgerung

Das untersuchte Patientenkollektiv stimmt hinsichtlich des Blutungszeitpunktes, der Inzidenz der intrakraniellen Blutungskomplikation sowie der Mortalität weitestgehend mit den Ergebnissen bereits bestehender Studien überein, was für eine hohe Qualität und gute Vergleichbarkeit der hier durchgeführten Studie spricht. Zusammenfassend zeigte sich, dass intrakranielle Blutungen unter VV-ECMO-Therapie bei Patienten mit ARDS mit einer signifikant höheren 60-Tage-Mortalität einhergehen. Um diesbezüglich ein bestmögliches, patientenorientiertes Outcome zu gewährleisten, sind – auf Basis der vorliegenden Ergebnisse – für die intensivmedizinischen Behandlungsteams insbesondere in den ersten 7 Tagen nach ECMO-Anschluss gewisse präemptive Maßnahmen relevant. Ein inadäquat hoher PEEP, eine Thrombozytopenie sowie ein deutliches Absinken des PaCO₂ im Rahmen der ECMO-Initiierung stellen unabhängige Risikofaktoren für intrakranielle Blutungen dar und sollten während der intensivstationären Behandlung vermieden werden. Für diese in der Regel gut modifizierbaren Parameter konnten zudem klinisch relevante Cut-off-Werte errechnet werden, welche als Anhaltspunkte bei der Therapie dienen können. Dennoch sind weitere prospektive Studien zur Bestätigung der Risikofaktoren und externen Validierung der berechneten Cut-off-Werte notwendig.

Literaturverzeichnis

1. Ashbaugh D. G., Bigelow D. B., Petty T. L., Levine B. E. Acute respiratory distress in adults. *Lancet*. 1967;2(7511):319-23.
2. Thompson B. T., Chambers R. C., Liu K. D. Acute Respiratory Distress Syndrome. *N Engl J Med*. 2017;377(6):562-72.
3. Bellani G., Laffey J. G., Pham T., Fan E., Brochard L., Esteban A., Gattinoni L., van Haren F., Larsson A., McAuley D. F., Ranieri M., Rubenfeld G., Thompson B. T., Wrigge H., Slutsky A. S., Pesenti A., LUNG SAFE Investigators, ESICM Trials Group. Epidemiology, Patterns of Care, and Mortality for Patients With Acute Respiratory Distress Syndrome in Intensive Care Units in 50 Countries. *JAMA*. 2016;315(8):788-800.
4. Meyer N. J., Christie J. D. Genetic heterogeneity and risk of acute respiratory distress syndrome. *Semin Respir Crit Care Med*. 2013;34(4):459-74.
5. Hernandez-Beeftink T., Guillen-Guio B., Villar J., Flores C. Genomics and the Acute Respiratory Distress Syndrome: Current and Future Directions. *Int J Mol Sci*. 2019;20(16).
6. ARDS Definition Task Force, Ranieri V. M., Rubenfeld G. D., Thompson B. T., Ferguson N. D., Caldwell E., Fan E., Camporota L., Slutsky A. S. Acute respiratory distress syndrome: the Berlin Definition. *JAMA*. 2012;307(23):2526-33.
7. Bernard G. R., Artigas A., Brigham K. L., Carlet J., Falke K., Hudson L., Lamy M., Legall J. R., Morris A., Spragg R. The American-European Consensus Conference on ARDS. Definitions, mechanisms, relevant outcomes, and clinical trial coordination. *Am J Respir Crit Care Med*. 1994;149(3 Pt 1):818-24.
8. Brodie D., Bacchetta M. Extracorporeal membrane oxygenation for ARDS in adults. *N Engl J Med*. 2011;365(20):1905-14.
9. Cutts S., Talboys R., Paspula C., Prempeh E. M., Fanous R., Ail D. Adult respiratory distress syndrome. *Ann R Coll Surg Engl*. 2017;99(1):12-6.
10. Weissmann N. Vascular effects of alveolar hypoxia--sensing and signal transduction mechanisms. *Pneumologie*. 2002;56(8):511-3.
11. Ichikado K., Muranaka H., Gushima Y., Kotani T., Nader H. M., Fujimoto K., Johkoh T., Iwamoto N., Kawamura K., Nagano J., Fukuda K., Hirata N., Yoshinaga T., Ichiyasu H., Tsumura S., Kohrogi H., Kawaguchi A., Yoshioka M., Sakuma T., Suga M. Fibroproliferative changes on high-resolution CT in the acute respiratory distress syndrome predict mortality and ventilator dependency: a prospective observational cohort study. *BMJ Open*. 2012;2(2):e000545.
12. Herridge M. S., Cheung A. M., Tansey C. M., Matte-Martyn A., Diaz-Granados N., Al-Saidi F., Cooper A. B., Guest C. B., Mazer C. D., Mehta S., Stewart T. E., Barr A., Cook D., Slutsky A. S., Canadian Critical Care Trials Group. One-year outcomes in survivors of the acute respiratory distress syndrome. *N Engl J Med*. 2003;348(8):683-93.
13. Bein T., Grasso S., Moerer O., Quintel M., Guerin C., Deja M., Brondani A., Mehta S. The standard of care of patients with ARDS: ventilatory settings and rescue therapies for refractory hypoxemia. *Intensive Care Med*. 2016;42(5):699-711.

14. Terragni P. P., Del Sorbo L., Mascia L., Urbino R., Martin E. L., Birocco A., Faggiano C., Quintel M., Gattinoni L., Ranieri V. M. Tidal volume lower than 6 ml/kg enhances lung protection: role of extracorporeal carbon dioxide removal. *Anesthesiology*. 2009;111(4):826-35.
15. Acute Respiratory Distress Syndrome Network, Brower R. G., Matthay M. A., Morris A., Schoenfeld D., Thompson B. T., Wheeler A. Ventilation with lower tidal volumes as compared with traditional tidal volumes for acute lung injury and the acute respiratory distress syndrome. *N Engl J Med*. 2000;342(18):1301-8.
16. Brower R. G., Lanken P. N., MacIntyre N., Matthay M. A., Morris A., Ancukiewicz M., Schoenfeld D., Thompson B. T., National Heart Lung and Blood Institute ARDS Clinical Trials Network. Higher versus lower positive end-expiratory pressures in patients with the acute respiratory distress syndrome. *N Engl J Med*. 2004;351(4):327-36.
17. Amato M. B., Meade M. O., Slutsky A. S., Brochard L., Costa E. L., Schoenfeld D. A., Stewart T. E., Briel M., Talmor D., Mercat A., Richard J. C., Carvalho C. R., Brower R. G. Driving pressure and survival in the acute respiratory distress syndrome. *N Engl J Med*. 2015;372(8):747-55.
18. Gattinoni L., Taccone P., Carlesso E., Marini J. J. Prone position in acute respiratory distress syndrome. Rationale, indications, and limits. *Am J Respir Crit Care Med*. 2013;188(11):1286-93.
19. Guerin C., Reignier J., Richard J. C., Beuret P., Gacouin A., Boulain T., Mercier E., Badet M., Mercat A., Baudin O., Clavel M., Chatellier D., Jaber S., Rosselli S., Mancebo J., Sirodot M., Hilbert G., Bengler C., Richecoeur J., Gannier M., Bayle F., Bourdin G., Leray V., Girard R., Baboi L., Ayzac L., PROSEVA Study Group. Prone positioning in severe acute respiratory distress syndrome. *N Engl J Med*. 2013;368(23):2159-68.
20. Cherian S. V., Kumar A., Akasapu K., Ashton R. W., Aparnath M., Malhotra A. Salvage therapies for refractory hypoxemia in ARDS. *Respir Med*. 2018;141:150-8.
21. Adhikari N. K., Dellinger R. P., Lundin S., Payen D., Vallet B., Gerlach H., Park K. J., Mehta S., Slutsky A. S., Friedrich J. O. Inhaled nitric oxide does not reduce mortality in patients with acute respiratory distress syndrome regardless of severity: systematic review and meta-analysis. *Crit Care Med*. 2014;42(2):404-12.
22. Papazian L., Forel J. M., Gacouin A., Penot-Ragon C., Perrin G., Loundou A., Jaber S., Arnal J. M., Perez D., Seghboyan J. M., Constantin J. M., Courant P., Lefrant J. Y., Guerin C., Prat G., Morange S., Roch A., Acurasys Study Investigators. Neuromuscular blockers in early acute respiratory distress syndrome. *N Engl J Med*. 2010;363(12):1107-16.
23. National Heart Lung and Blood Institute PETAL Clinical Trials Network, Moss M., Huang D. T., Brower R. G., Ferguson N. D., Ginde A. A., Gong M. N., Grissom C. K., Gundel S., Hayden D., Hite R. D., Hou P. C., Hough C. L., Iwashyna T. J., Khan A., Liu K. D., Talmor D., Thompson B. T., Ulysse C. A., Yealy D. M., Angus D. C. Early Neuromuscular Blockade in the Acute Respiratory Distress Syndrome. *N Engl J Med*. 2019;380(21):1997-2008.
24. National Heart Lung and Blood Institute Acute Respiratory Distress Syndrome (ARDS) Clinical Trials Network, Wiedemann H. P., Wheeler A. P., Bernard G. R., Thompson B. T., Hayden D., deBoisblanc B., Connors A. F., Jr., Hite R. D., Harabin A. L. Comparison of two fluid-management strategies in acute lung injury. *N Engl J Med*. 2006;354(24):2564-75.

25. Muller T., Bein T., Philipp A., Graf B., Schmid C., Riegger G. Extracorporeal pulmonary support in severe pulmonary failure in adults: a treatment rediscovered. *Dtsch Arztebl Int.* 2013;110(10):159-66.
26. Muller T., Lubnow M., Philipp A., Pfeifer M., Maier L. S. Extracorporeal pulmonary support procedures in intensive care medicine 2014. *Internist (Berl).* 2014;55(11):1296-305.
27. Makdisi G., Wang I. W. Extra Corporeal Membrane Oxygenation (ECMO) review of a lifesaving technology. *J Thorac Dis.* 2015;7(7):E166-76.
28. Fuehner T., Kuehn C., Hadem J., Wiesner O., Gottlieb J., Tudorache I., Olsson K. M., Greer M., Sommer W., Welte T., Haverich A., Hoepfer M. M., Warnecke G. Extracorporeal membrane oxygenation in awake patients as bridge to lung transplantation. *Am J Respir Crit Care Med.* 2012;185(7):763-8.
29. Hill J. D., O'Brien T. G., Murray J. J., Dontigny L., Bramson M. L., Osborn J. J., Gerbode F. Prolonged extracorporeal oxygenation for acute post-traumatic respiratory failure (shock-lung syndrome). Use of the Bramson membrane lung. *N Engl J Med.* 1972;286(12):629-34.
30. MacLaren G., Combes A., Bartlett R. H. Contemporary extracorporeal membrane oxygenation for adult respiratory failure: life support in the new era. *Intensive Care Med.* 2012;38(2):210-20.
31. ECMO Registry of the Extracorporeal Life Support Organization (ELSO), Ann Arbor, Michigan. Januar 2020. Abgerufen am 03.03.2021. Verfügbar unter https://www.elseo.org/Portals/0/Files/Reports/2020_January/International%20Summary%20January%202020_page1.pdf.
32. Lotz C., Roewer N., Muellenbach R. M. Respiratory and extracorporeal lung support. *Anesthesiol Intensivmed Notfallmed Schmerzther.* 2016;51(9):574-81.
33. Sidebotham D., Allen S. J., McGeorge A., Ibbott N., Willcox T. Venovenous extracorporeal membrane oxygenation in adults: practical aspects of circuits, cannulae, and procedures. *J Cardiothorac Vasc Anesth.* 2012;26(5):893-909.
34. Muller T., Lubnow M., Philipp A., Bein T., Jeron A., Luchner A., Rupperecht L., Reng M., Langgartner J., Wrede C. E., Zimmermann M., Birnbaum D., Schmid C., Riegger G. A., Pfeifer M. Extracorporeal pumpless interventional lung assist in clinical practice: determinants of efficacy. *Eur Respir J.* 2009;33(3):551-8.
35. Paden M. L., Rycus P. T., Thiagarajan R. R., ELSO Registry. Update and outcomes in extracorporeal life support. *Semin Perinatol.* 2014;38(2):65-70.
36. Nasr D. M., Rabinstein A. A. Neurologic Complications of Extracorporeal Membrane Oxygenation. *J Clin Neurol.* 2015;11(4):383-9.
37. Fisser C., Reichenbacher C., Muller T., Schneckenpointner R., Malfertheiner M. V., Philipp A., Foltan M., Lunz D., Zeman F., Lubnow M. Incidence and Risk Factors for Cannula-Related Venous Thrombosis After Venovenous Extracorporeal Membrane Oxygenation in Adult Patients With Acute Respiratory Failure. *Crit Care Med.* 2019;47(4):e332-e9.
38. Bindslev L., Eklund J., Norlander O., Swedenborg J., Olsson P., Nilsson E., Larm O., Gouda I., Malmberg A., Scholander E. Treatment of acute respiratory failure by extracorporeal carbon dioxide elimination performed with a surface heparinized artificial lung. *Anesthesiology.* 1987;67(1):117-20.

39. Abrams D., Baldwin M. R., Champion M., Agerstrand C., Eisenberger A., Bacchetta M., Brodie D. Thrombocytopenia and extracorporeal membrane oxygenation in adults with acute respiratory failure: a cohort study. *Intensive Care Med.* 2016;42(5):844-52.
40. Heilmann C., Geisen U., Beyersdorf F., Nakamura L., Benk C., Trummer G., Berchtold-Herz M., Schlensak C., Zieger B. Acquired von Willebrand syndrome in patients with extracorporeal life support (ECLS). *Intensive Care Med.* 2012;38(1):62-8.
41. Johnson S. M., Itoga N., Garnett G. M., Kilcommons M., Puapong D. P., Woo R. K. Increased risk of cardiovascular perforation during ECMO with a bicaval, wire-reinforced cannula. *J Pediatr Surg.* 2014;49(1):46-9; discussion 9-50.
42. Gulkarov I., Bobka T., Elmously A., Salemi A., Worku B., Gambardella I., D'Ayala M. The Effect of acute Limb Ischemia on Mortality in Patients Undergoing Femoral Venous-arterial Extracorporeal Membrane Oxygenation. *Ann Vasc Surg.* 2019.
43. Biffi S., Di Bella S., Scaravilli V., Peri A. M., Grasselli G., Alagna L., Pesenti A., Gori A. Infections during extracorporeal membrane oxygenation: epidemiology, risk factors, pathogenesis and prevention. *Int J Antimicrob Agents.* 2017;50(1):9-16.
44. Gray B. W., Haft J. W., Hirsch J. C., Annich G. M., Hirschl R. B., Bartlett R. H. Extracorporeal life support: experience with 2,000 patients. *ASAIO J.* 2015;61(1):2-7.
45. Schmidt M., Bailey M., Sheldrake J., Hodgson C., Aubron C., Rycus P. T., Scheinkestel C., Cooper D. J., Brodie D., Pellegrino V., Combes A., Pilcher D. Predicting survival after extracorporeal membrane oxygenation for severe acute respiratory failure. The Respiratory Extracorporeal Membrane Oxygenation Survival Prediction (RESP) score. *Am J Respir Crit Care Med.* 2014;189(11):1374-82.
46. Morris A. H., Wallace C. J., Menlove R. L., Clemmer T. P., Orme J. F., Jr., Weaver L. K., Dean N. C., Thomas F., East T. D., Pace N. L., Suchyta M. R., Beck E., Bombino M., Sittig D. F., Bohm S., Hoffmann B., Becks H., Butler S., Pearl J., Rasmusson B. Randomized clinical trial of pressure-controlled inverse ratio ventilation and extracorporeal CO₂ removal for adult respiratory distress syndrome. *Am J Respir Crit Care Med.* 1994;149(2 Pt 1):295-305.
47. Zapol W. M., Snider M. T., Hill J. D., Fallat R. J., Bartlett R. H., Edmunds L. H., Morris A. H., Peirce E. C., 2nd, Thomas A. N., Proctor H. J., Drinker P. A., Pratt P. C., Bagniewski A., Miller R. G., Jr. Extracorporeal membrane oxygenation in severe acute respiratory failure. A randomized prospective study. *JAMA.* 1979;242(20):2193-6.
48. Peek G. J., Mugford M., Tiruvoipati R., Wilson A., Allen E., Thalanany M. M., Hibbert C. L., Truesdale A., Clemens F., Cooper N., Firmin R. K., Elbourne D., CESAR trial collaboration. Efficacy and economic assessment of conventional ventilatory support versus extracorporeal membrane oxygenation for severe adult respiratory failure (CESAR): a multicentre randomised controlled trial. *Lancet.* 2009;374(9698):1351-63.
49. Alessandri F., Pugliese F., Ranieri V. M. The Role of Rescue Therapies in the Treatment of Severe ARDS. *Respir Care.* 2017.

50. Combes A., Hajage D., Capellier G., Demoule A., Lavoue S., Guervilly C., Da Silva D., Zafrani L., Tirot P., Veber B., Maury E., Levy B., Cohen Y., Richard C., Kalfon P., Bouadma L., Mehdaoui H., Beduneau G., Lebreton G., Brochard L., Ferguson N. D., Fan E., Slutsky A. S., Brodie D., Mercat A., EOLIA Trial Group, REVA, ECMONet. Extracorporeal Membrane Oxygenation for Severe Acute Respiratory Distress Syndrome. *N Engl J Med.* 2018;378(21):1965-75.
51. Qureshi A. I., Mendelow A. D., Hanley D. F. Intracerebral haemorrhage. *Lancet.* 2009;373(9675):1632-44.
52. Caceres J. A., Goldstein J. N. Intracranial hemorrhage. *Emerg Med Clin North Am.* 2012;30(3):771-94.
53. van Asch C. J., Luitse M. J., Rinkel G. J., van der Tweel I., Algra A., Klijn C. J. Incidence, case fatality, and functional outcome of intracerebral haemorrhage over time, according to age, sex, and ethnic origin: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Neurol.* 2010;9(2):167-76.
54. Gulati S., Solheim O., Carlsen S. M., Oie L. R., Jensberg H., Gulati A. M., Madsbu M. A., Giannadakis C., Jakola A. S., Salvesen O. Risk of intracranial hemorrhage (RICH) in users of oral antithrombotic drugs: Nationwide pharmacoepidemiological study. *PLoS One.* 2018;13(8):e0202575.
55. Ariesen M. J., Claus S. P., Rinkel G. J., Algra A. Risk factors for intracerebral hemorrhage in the general population: a systematic review. *Stroke.* 2003;34(8):2060-5.
56. Gross B. A., Jankowitz B. T., Friedlander R. M. Cerebral Intraparenchymal Hemorrhage: A Review. *JAMA.* 2019;321(13):1295-303.
57. Sembill J. A., Kuramatsu J. B. Akutbehandlung der intrazerebralen Blutung. *Med Klin Intensivmed Notfmed.* 2019;114(7):613-9.
58. Hemphill J. C., 3rd, Greenberg S. M., Anderson C. S., Becker K., Bendok B. R., Cushman M., Fung G. L., Goldstein J. N., Macdonald R. L., Mitchell P. H., Scott P. A., Selim M. H., Woo D., American Heart Association Stroke Council, Council on Cardiovascular and Stroke Nursing, Council on Clinical Cardiology. Guidelines for the Management of Spontaneous Intracerebral Hemorrhage: A Guideline for Healthcare Professionals From the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke.* 2015;46(7):2032-60.
59. Vlak M. H., Algra A., Brandenburg R., Rinkel G. J. Prevalence of unruptured intracranial aneurysms, with emphasis on sex, age, comorbidity, country, and time period: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Neurol.* 2011;10(7):626-36.
60. Ferro J. M., Canhao P., Peralta R. Update on subarachnoid haemorrhage. *J Neurol.* 2008;255(4):465-79.
61. Feigin V. L., Rinkel G. J., Lawes C. M., Algra A., Bennett D. A., van Gijn J., Anderson C. S. Risk factors for subarachnoid hemorrhage: an updated systematic review of epidemiological studies. *Stroke.* 2005;36(12):2773-80.
62. Perry J. J., Stiell I. G., Sivilotti M. L., Bullard M. J., Lee J. S., Eisenhauer M., Symington C., Mortensen M., Sutherland J., Lesiuk H., Wells G. A. High risk clinical characteristics for subarachnoid haemorrhage in patients with acute headache: prospective cohort study. *BMJ.* 2010;341:c5204.

63. Westerlaan H. E., van Dijk J. M., Jansen-van der Weide M. C., de Groot J. C., Groen R. J., Mooij J. J., Oudkerk M. Intracranial aneurysms in patients with subarachnoid hemorrhage: CT angiography as a primary examination tool for diagnosis--systematic review and meta-analysis. *Radiology*. 2011;258(1):134-45.
64. Tulla M., Tillgren T., Mattila K. Is there a role for lumbar puncture in early detection of subarachnoid hemorrhage after negative head CT? *Intern Emerg Med*. 2019;14(3):451-7.
65. Perry J. J., Stiell I. G., Sivilotti M. L., Bullard M. J., Emond M., Symington C., Sutherland J., Worster A., Hohl C., Lee J. S., Eisenhauer M. A., Mortensen M., Mackey D., Pauls M., Lesiuk H., Wells G. A. Sensitivity of computed tomography performed within six hours of onset of headache for diagnosis of subarachnoid haemorrhage: prospective cohort study. *BMJ*. 2011;343:d4277.
66. Nieuwkamp D. J., Setz L. E., Algra A., Linn F. H., de Rooij N. K., Rinkel G. J. Changes in case fatality of aneurysmal subarachnoid haemorrhage over time, according to age, sex, and region: a meta-analysis. *Lancet Neurol*. 2009;8(7):635-42.
67. Menk M., Briem P., Weiss B., Gassner M., Schwaiberger D., Goldmann A., Pille C., Weber-Carstens S. Efficacy and safety of argatroban in patients with acute respiratory distress syndrome and extracorporeal lung support. *Ann Intensive Care*. 2017;7(1):82.
68. Akaike H. A new look at the statistical model identification. *IEEE Transactions on Automatic Control*. 1974;19(6):716-23.
69. Luyt C. E., Brechot N., Demondion P., Jovanovic T., Hekimian G., Lebreton G., Nieszkowska A., Schmidt M., Trouillet J. L., Leprince P., Chastre J., Combes A. Brain injury during venovenous extracorporeal membrane oxygenation. *Intensive Care Med*. 2016;42(5):897-907.
70. Coste J., Pouchot J. A grey zone for quantitative diagnostic and screening tests. *Int J Epidemiol*. 2003;32(2):304-13.
71. Youden W. J. Index for rating diagnostic tests. *Cancer*. 1950;3(1):32-5.
72. R Core Team (2020). R: A language and environment for statistical computing. R Foundation for Statistical Computing, Vienna, Austria. 2019. Verfügbar unter <http://www.R-project.org/>.
73. Hunsicker O., Beck L., Krannich A., Finger T., Prinz V., Spies C., Weber-Carstens S., Wolf S., Graw J. A., Menk M. Timing, Outcome, and Risk Factors of Intracranial Hemorrhage in Acute Respiratory Distress Syndrome Patients During Venovenous Extracorporeal Membrane Oxygenation. *Crit Care Med*. 2020.
74. Deutsche Gesellschaft für Anästhesiologie und Intensivmedizin (DGAI). S3-Leitlinie: Invasive Beatmung und Einsatz extrakorporaler Verfahren bei akuter respiratorischer Insuffizienz. 1. Auflage, Stand 04.12.2017. AWMF-Leitlinien-Registernummer 001/021. Abgerufen am 11.12.2020. Verfügbar unter https://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/001-021l_S3_Invasive_Beatmung_2017-12.pdf.
75. Extracorporeal Life Support Organization (ELSO), Arbor Ann, Michigan. ELSO Guidelines for Cardiopulmonary Extracorporeal Life Support. Version 1.4, August 2017. Abgerufen am 27.01.2021. Verfügbar unter https://www.else.org/Portals/0/ELSO%20Guidelines%20For%20Adult%20Respiratory%20Failure%201_4.pdf.

76. Cavayas Y. A., Del Sorbo L., Munshi L., Sampson C., Fan E. Intracranial hemorrhage on extracorporeal membrane oxygenation: an international survey. *Perfusion*. 2020;267659120932705.
77. Mazzeffi M., Kon Z., Menaker J., Johnson D. M., Parise O., Gelsomino S., Lorusso R., Herr D. Large Dual-Lumen Extracorporeal Membrane Oxygenation Cannulas Are Associated with More Intracranial Hemorrhage. *ASAIO J*. 2019;65(7):674-7.
78. Lorusso R., Gelsomino S., Parise O., Di Mauro M., Barili F., Geskes G., Vizzarda E., Rycus P. T., Muellenbach R., Mueller T., Pesenti A., Combes A., Peek G., Frenckner B., Di Nardo M., Swol J., Maessen J., Thiagarajan R. R. Neurologic Injury in Adults Supported With Venovenous Extracorporeal Membrane Oxygenation for Respiratory Failure: Findings From the Extracorporeal Life Support Organization Database. *Crit Care Med*. 2017;45(8):1389-97.
79. Lockie C. J. A., Gillon S. A., Barrett N. A., Taylor D., Mazumder A., Paramesh K., Rowland K., Daly K., Camporota L., Meadows C. I. S., Glover G. W., Ioannou N., Langrish C. J., Tricklebank S., Retter A., Wyncoll D. L. A. Severe Respiratory Failure, Extracorporeal Membrane Oxygenation, and Intracranial Hemorrhage. *Crit Care Med*. 2017;45(10):1642-9.
80. Arachchilage D. R. J., Passariello M., Laffan M., Aw T. C., Owen L., Banya W., Trimlett R., Morgan C., Patel B. V., Pepper J., Ledot S. Intracranial Hemorrhage and Early Mortality in Patients Receiving Extracorporeal Membrane Oxygenation for Severe Respiratory Failure. *Semin Thromb Hemost*. 2018;44(3):276-86.
81. Kasirajan V., Smedira N. G., McCarthy J. F., Casselman F., Boparai N., McCarthy P. M. Risk factors for intracranial hemorrhage in adults on extracorporeal membrane oxygenation. *Eur J Cardiothorac Surg*. 1999;15(4):508-14.
82. Fletcher Sandersjoo A., Bartek J., Jr., Thelin E. P., Eriksson A., Elmi-Terander A., Broman M., Bellander B. M. Predictors of intracranial hemorrhage in adult patients on extracorporeal membrane oxygenation: an observational cohort study. *J Intensive Care*. 2017;5:27.
83. Muench E., Bauhuf C., Roth H., Horn P., Phillips M., Marquetant N., Quintel M., Vajkoczy P. Effects of positive end-expiratory pressure on regional cerebral blood flow, intracranial pressure, and brain tissue oxygenation. *Crit Care Med*. 2005;33(10):2367-72.
84. Borsellino B., Schultz M. J., Gama de Abreu M., Robba C., Bilotta F. Mechanical ventilation in neurocritical care patients: a systematic literature review. *Expert Rev Respir Med*. 2016;10(10):1123-32.
85. Boone M. D., Jinadasa S. P., Mueller A., Shaefi S., Kasper E. M., Hanafy K. A., O'Gara B. P., Talmor D. S. The Effect of Positive End-Expiratory Pressure on Intracranial Pressure and Cerebral Hemodynamics. *Neurocrit Care*. 2017;26(2):174-81.
86. Schramm P., Closhen D., Felkel M., Berres M., Klein K. U., David M., Werner C., Engelhard K. Influence of PEEP on cerebral blood flow and cerebrovascular autoregulation in patients with acute respiratory distress syndrome. *J Neurosurg Anesthesiol*. 2013;25(2):162-7.
87. Meng L., Gelb A. W. Regulation of cerebral autoregulation by carbon dioxide. *Anesthesiology*. 2015;122(1):196-205.
88. Lassen N. A., Christensen M. S. Physiology of cerebral blood flow. *Br J Anaesth*. 1976;48(8):719-34.

89. Muellenbach R. M., Kilgenstein C., Kranke P., Kustermann J., Kredel M., Roewer N., Ernestus R. I., Westermaier T. Effects of venovenous extracorporeal membrane oxygenation on cerebral oxygenation in hypercapnic ARDS. *Perfusion*. 2014;29(2):139-41.
90. Kredel M., Lubnow M., Westermaier T., Muller T., Philipp A., Lotz C., Kilgenstein C., Kustermann J., Roewer N., Muellenbach R. M. Cerebral tissue oxygenation during the initiation of venovenous ECMO. *ASAIO J*. 2014;60(6):694-700.
91. Laffey J. G., Kavanagh B. P. Hypocapnia. *N Engl J Med*. 2002;347(1):43-53.
92. Curley G., Kavanagh B. P., Laffey J. G. Hypocapnia and the injured brain: more harm than benefit. *Crit Care Med*. 2010;38(5):1348-59.
93. Cavayas Y. A., Del Sorbo L., Fan E. Intracranial hemorrhage in adults on ECMO. *Perfusion*. 2018;33(1_suppl):42-50.

Eidesstattliche Erklärung

„Ich, Lukas Beck, versichere an Eides statt durch meine eigenhändige Unterschrift, dass ich die vorgelegte Dissertation mit dem Thema: *Intrakranielle Blutungen bei Patienten mit akutem Lungenversagen (ARDS) und venovenöser extrakorporaler Membranoxygenierung (ECMO) – Charakterisierung von Risikofaktoren, zeitlichem Verlauf und Outcome* selbstständig und ohne nicht offengelegte Hilfe Dritter verfasst und keine anderen als die angegebenen Quellen und Hilfsmittel genutzt habe.

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

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

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

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

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

Ort, Datum

Unterschrift

Anteilsklärung an den erfolgten Publikationen

Lukas Beck hatte folgenden Anteil an den unten gelisteten Publikationen:

Hunsicker O, Beck L, Krannich A, Finger T, Prinz V, Spies C, Weber-Carstens S, Wolf S, Graw JA, Menk M. Timing, Outcome, and Risk Factors of Intracranial Hemorrhage in Acute Respiratory Distress Syndrome Patients During Venovenous Extracorporeal Membrane Oxygenation. Crit Care Med. 2020.

Beitrag im Einzelnen:

Mitarbeit bei der Konzeption und Planung der Studie, Mitarbeit bei der Erstellung des Ethikantrages, Definition des Patientenkollektivs wie in 2.2 beschrieben, retrospektive Datenerhebung und Erstellung einer Datenbank wie in 2.3 beschrieben, statistische Auswertungen wie in 2.5 beschrieben, Erstellung von Abbildungen (Abb. 3, 5, 7, 8 & 10) und Tabellen (Tabelle 2 & 3), Interpretation und Darstellung der Ergebnisse, Mitarbeit bei der Verfassung und Revision des endgültigen Artikels.

Menk M, Beck L, Hunsicker O, Graw J-A, Finger T, Weber-Carstens S. Predictors and Outcomes of Intracranial Hemorrhage in Adult Patients with Acute Respiratory Distress Syndrome (ARDS) Treated with Extracorporeal Membrane Oxygenation (ECMO): An Observational Cohort Study. A40 CRITICAL CARE: FROM HFNC TO ECMO2020. p. A1584-A1584.

Poster auf der American Thoracic Society (ATS) 2020 International Conference, Philadelphia, USA

Beitrag im Einzelnen:

Definition des Patientenkollektivs, retrospektive Datenerhebung und Erstellung einer Datenbank wie in 2.3 beschrieben, statistische Auswertung wie in 2.5 beschrieben, Interpretation der Ergebnisse, Erstellung von Abbildungen (Abbildung 5), Verfassung und Revision des Abstrakts und Posters.

Unterschrift, Datum und Stempel des betreuenden Hochschullehrers

Unterschrift des Doktoranden

Lebenslauf

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

Publikationsliste

Hunsicker O, Beck L, Krannich A, Finger T, Prinz V, Spies C, Weber-Carstens S, Wolf S, Graw JA, Menk M. Timing, Outcome, and Risk Factors of Intracranial Hemorrhage in Acute Respiratory Distress Syndrome Patients During Venovenous Extracorporeal Membrane Oxygenation. *Crit Care Med.* 2020.

Menk M, Beck L, Hunsicker O, Graw J-A, Finger T, Weber-Carstens S. Predictors and Outcomes of Intracranial Hemorrhage in Adult Patients with Acute Respiratory Distress Syndrome (ARDS) Treated with Extracorporeal Membrane Oxygenation (ECMO): An Observational Cohort Study. *A40 CRITICAL CARE: FROM HFNC TO ECMO2020.* p. A1584-A1584.

Poster auf der American Thoracic Society (ATS) 2020 International Conference, Philadelphia, USA

Danksagungen

Ich möchte mich bei Herrn PD Dr. Mario Menk für die ausgezeichnete, freundschaftliche Betreuung und Unterstützung bei der Durchführung der gesamten Arbeit bedanken. Weiterer Dank gilt Herrn Prof. Dr. Weber-Carstens für die Überlassung des Themas.

Meinen Eltern, Julian und Tomke danke ich für das stets offene Ohr und die Unterstützung über die gesamte Studien- und Promotionszeit. Für das hilfreiche Feedback geht zudem mein Dank an Dana, Patrizia und Jonas.